10　過量投与

10.1　ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き副作用は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

10.2　過量投与時の処置

KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みること。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の処置に関する情報を随時更新しているため、連絡を取ること。

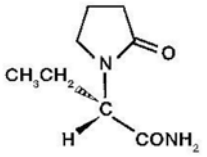
10.3　血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4 時間で約 50%）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11　性状

KEPPRA は抗てんかん薬であり、経口投与用として 250 mg（青色）、500 mg（黄色）、750 mg（だいだい色）及び 1000 mg（白色）錠と無色澄明なグレープ味の内服液（100 mg/mL）が市販されている。

レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(*S*)- α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は$C_8H_{14}N_2O_2$、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は下記のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。水にきわめて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）及びメタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにやや溶けやすく（5.7 g/100 mL）、n-ヘキサンにほとんど溶けない（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す）。

KEPPRA 錠は表示量のレベチラセタムを含有する。添加剤は軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタンと以下に示す着色剤である。

250 mg 錠：　FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ
500 mg 錠：　黄色三二酸化鉄
750 mg 錠：　FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエローFCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 内服液は、1 mL 中レベチラセタム 100 mg を含有する。添加剤はグリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファムカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物及び香料である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。レベチラセタムの抗てんかん作用は、多くのてんかん発作動物モデルで評価された。レベチラセタムは電気刺激又はけいれん誘発物質による最大刺激によって誘発した単回の発作を抑制せず、亜最大刺激及びけいれん閾値モデルの試験でごくわずかに活性を示すのみであった。一方で、ヒトにおける二次性全般化を伴う複雑部分発作の一部の特性に類似する発作を誘発する 2 種のけいれん誘発物質（ピロカルピン及びカイニン酸）が誘発する焦点性発作から二次性全般化する発作に対して、抑制作用が認められた。また、ヒト複雑部分発作の他のモデルであるラットキンドリングモデルにおいて、レベチラセタムはキンドリング進展及びキンドリング完成後の状態のいずれに対しても、抑制作用を示した。なお、これらの動物モデルがヒトてんかんのどのタイプに相当するのかは明確ではない。

海馬からのてんかん様活性を記録した *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、レベチラセタムは正常な神経興奮性に影響を与えずに、群発発火を抑制することが示されており、本剤はてんかん様群発発火の過剰な同期化と発作拡大を選択的に抑制する可能性があることを示唆している。

レベチラセタムは 10 μM までの濃度において、ベンゾジアゼピン、GABA（γ-アミノ酪酸）、グリシン、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）などの既知の受容体、再取込部位及び二次情報伝達系に対し結合親和性を示さなかった。更に *in vitro* 試験では、神経の電位依存性ナトリウム電流又は T 型カルシウム電流に影響を及ぼさなかった。また、GABA 作動性の神経伝達を直接促進しない。一方、レベチラセタムは GABA 及びグリシン作動性電流の負の調節因子の活性を抑え、神経細胞の N 型カルシウム電流を部分的に阻害することが *in vitro* 試験で示された。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプシス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.2　薬力学

<u>QTc間隔への影響</u>

KEPPRA が QTc 間隔延長に及ぼす影響は、健康被験者 52 例を対象に、KEPPRA の投与量を 1000 mg 又は 5000 mg とし、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）及びプラセボ対照を用いた無作為

割付、二重盲検、クロスオーバー試験で評価された。プラセボ調整ベースライン補正最大 QTc 間隔の 90%信頼区間の上限は、10 ms 未満であった。したがって、本試験では有意な QTc 間隔延長を示す徴候はなかった。

12.3　薬物動態

吸収と分布

レベチラセタムの吸収は速やかであり、空腹時経口投与では約 1 時間後に最高血漿中濃度に達する。レベチラセタム錠の経口投与時のバイオアベイラビリティは 100%であり、錠剤と内服液の吸収速度及び吸収量は生物学的に同等である。食事はレベチラセタムの吸収量に影響しないが、C_{max}を 20%低下させ、t_{max}を 1.5 時間延長させる。500～5000 mg投与において、レベチラセタムの薬物動態は線形である。1 日 2 回の反復投与では 2 日後に定常状態に達する。レベチラセタム及びその主代謝物の血漿たん白への結合率は 10%未満である（したがって、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない）。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路（投与量の 24%）はアセトアミド基の酵素的加水分解で、カルボン酸代謝物である ucb L057 が生成する。肝チトクロム P450 には依存しない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2 種の副代謝物は 2-オキソ-ピロリジン環の水酸化物（投与量の 2%）、5 位の 2-オキソ-ピロリジン環の開環物（投与量の 1%）である。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の 66%が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは 0.96 mL/min/kg で、腎クリアランスは 0.6 mL/min/kg である。排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは 4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する［*特別な集団への投与（8.6）*、*用法・用量（2.5）を参照*］。

特別な集団

高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30～74 mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した。1 日 2 回 10 日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ 38%低く、消失半減期は 2.5 時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

24 例の小児患者（年齢 6～12 歳）における単回投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの薬物動態を評価した。体重補正したレベチラセタムのみかけのクリアランスは、成人よりも約 40%高かった。

小児患者（年齢 4～12 歳）を対象に 20 mg/kg/日、40 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の反復投与の薬物動態試験を実施した。14 例の小児患者におけるレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）について評価した結果、3 用量共にt_{max}は約 1 時間、$t_{1/2}$は 5 時間で、レベチラセタムの吸収は速やかであった。小児におけるレベチラセタムの薬物動態は、20～60 mg/kg/日投与において線形であった。また、これら小児患者を対象に他の抗てんかん薬とレベチラセタムの相互作用の可能性についても評価した。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に問題となる影響を及ぼさなかった。しかし、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（例：カルバマゼピン）を併用投与したとき、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。

小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 年未満）に 10%内服液を単回投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与約 1 時間後に観察された。薬物動態データによれば、消失半減期は成人（7.2 時間）よりも短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）よりも速かった（1.5 mL/min/kg）。

母集団薬物動態解析によると、小児患者において体重はレベチラセタムのクリアランスと有意に相関しており、クリアランス値は体重の増加と共に増加した。

妊娠

妊娠中は、レベチラセタムの血中濃度が低下する可能性がある。

性別

レベチラセタムのC_{max}とAUCは男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20%高かった。しかしながら、体重補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は人種間で同様であった。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr =50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr =30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr <30 mL/min）で 60%低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（CLcr > 80 mL/min）に比べ、70%低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50%が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される［*用法・用量（2.5）を参照*］。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、健康成人の 50%であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

薬物相互作用

代謝過程の相互作用に関する*in vitro*データは、KEPPRAが薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られるC_{max}値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロムP450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又はUDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは*in vitro*でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日）は難治てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

バルプロ酸

KEPPRA（1500 mg を 1 日 2 回）は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。 バルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸）との薬物相互作用の可能性については、プラセボ対照比較試験でのレベチラセタムとこれら抗てんかん薬の血清中濃度を評価することにより評価された。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児患者における抗てんかん薬の影響

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大したが、用量調節は推奨しない。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

KEPPRA（500 mg を 1 日 2 回投与）は、0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレルを含有する経口避妊薬の薬物動態又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの動態に影響を及ぼさなかった。このことは、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことを示唆している。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン

KEPPRA（1000 mg を 1 日 2 回投与）は、ジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回連日投与）の薬物動態及び薬力学（心電図）に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン

KEPPRA（1000 mg 1 日 2 回投与）はR及びSワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワルファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg 1 日 4 回投与）は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物であるucb L057 の$C^{ss}{}_{max}$は、プロベネシドとの併用により約 2 倍となったが、尿中に未変化体で排泄される量は変化しなかった。プロベネシド併用下でucb L057 の腎クリアランスが 60%低下したことは、おそらくucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連している。プロベネシドに及ぼすKEPPRAの影響については検討しなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

<u>がん原性</u>

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量（MRHD）である 3000 mg の 6 倍に相当し、得られた全身曝露量（AUC）は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性は示唆されなかった。マウスにレベチラセタムを 80 週間（最大 960 mg/kg/日）又は 2 年間（最大 4000 mg/kg/日、45 週以降は忍容性により 3000 mg/kg/日に減量）経口投与したとき、腫瘍の増加はみられなかった。

マウスでの 2 年間の試験で用いられた最高用量（3000 mg/kg/日）は、体表面積換算で MRHD の 5 倍に相当する。

遺伝毒性

レベチラセタムは Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣を用いた遺伝子突然変異試験において遺伝毒性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常試験及びマウスを用いた in vivo 小核試験において、レベチラセタムは染色体異常を誘発しなかった。レベチラセタムの加水分解生成物でありヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、Ames 試験及び in vitro のマウスリンフォーマ試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日［体表面積又は曝露量（AUC）換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍］までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する（二次性全般化の有無を問わない）患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg/日、2000 mg/日又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（2 年以上）、既存の抗てんかん薬を 2 剤以上服用しており、試験 3 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（1 年以上）、既存の抗てんかん薬を 1 剤服用していた。試験時、患者は少なくとも 1 剤の一定用量での抗てんかん薬治療を受けており、最大 2 剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において 4 週間ごとに 2 回以上の部分発作を有する患者を対象とした。

試験 1

試験 1 は、米国の 41 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日（97 例）、KEPPRA 3000 mg/日（101 例）及びプラセボ（95 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。18 週間の治療期間は、6 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 1 の解析結果を表 10 に示す。

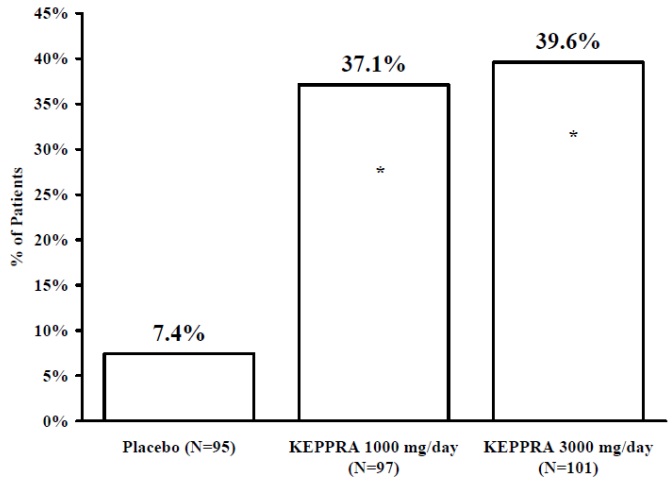
表 10：試験 1 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 1 に示す。

図 1：試験 1 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 2 の期間 A の解析結果を表 11 に示す。

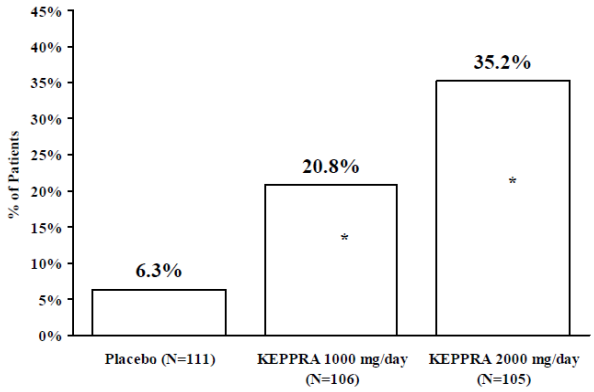
表 11：試験 2 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間 A

	プラセボ (N=111)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)	KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	17.1%*	21.4%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 2 に示す。

図 2：試験 2 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）：期間 A



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポンダーレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日と KEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.02）。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験 3

試験 3 は、欧州の 47 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1 剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180 例）とプラセボ（104 例）を比較した。治験薬は 1 日 2 回に分割投与した。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 2 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 3 の解析結果を表 12 に示す。

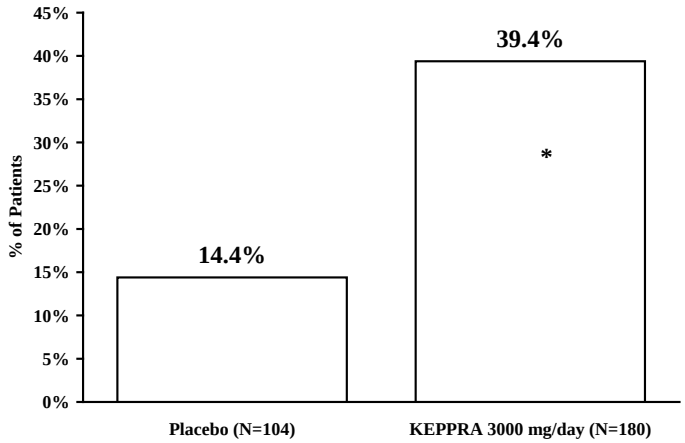
表 12：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	**KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	23.0%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

4～16 歳の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する 4～16 歳の小児患者を対象として、北米の 60 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 4）により検証された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、スクリーニング前の 4 週間に 4 回以上部分発作が認められ、かつ 8 週間の観察期間の 4 週ごとにそれぞれ 4 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 198 例（KEPPRA 群：101 例、プラセボ群：97 例）であった。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間とそれに続く 10 週間の評価期間で構成された。投与は、20 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割して開始した。治療期間において、KEPPRA の用量は、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量である 60 mg/kg/日に到達するよう調節した。有効性の主要評価指標は、無作為割付後 14 週間の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。表 13 に本試験の結果を示す。

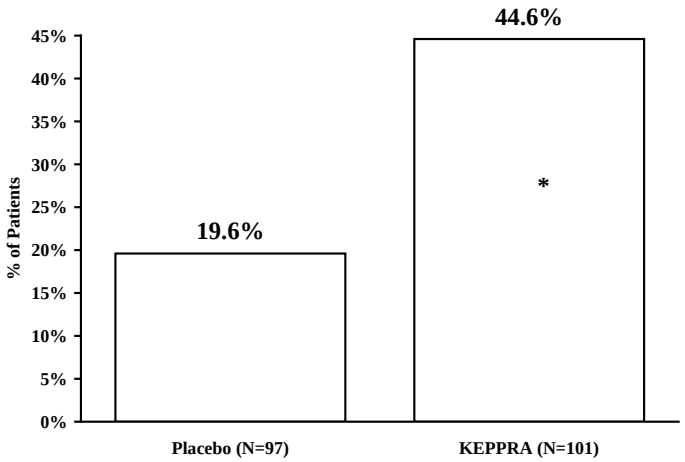
表 13：試験 4 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=97)	KEPPRA (N=101)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.8%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：試験 4 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



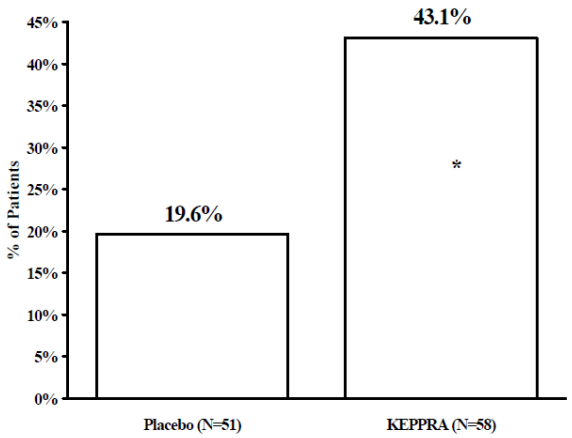
* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象として、北米、南米及び欧州の 62 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 5）により検証された。 1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、観察期間に実施された 48 時間のビデオ EEG で 2 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 116 例（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：56 例）であった。無作為割付は、次のように年齢により層別した。すなわち、生後 1～6 ヵ月未満（KEPPRA 群：4 例）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（KEPPRA 群：8 例）、1～2 歳未満（KEPPRA 群：20 例）、2～4 歳未満（KEPPRA 群：28 例）とした。本試験は、1 日間の増量期間を含む 5 日間の観察期間とそれに続く 4 日間の維持期間で構成された。KEPPRA の投与方法は、年齢と体重に応じて次のように決定された：生後 1～6 ヵ月未満の小児では 40 mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児では 50 mg/kg/日を目標用量として割付した。有効性の主要評価指標は、4 日間の維持期間の最後の 2 日間に行われた 48 時間のビデオ EEG を、中央判定委員が盲検下で評価して得られたレスポンダーレート（1 日あたりの平均部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。

合計 109 例の患者が、有効性解析に組み入れられた。KEPPRA とプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（図 5 を参照）。KEPPRA による治療効果は、全年齢群で一貫していた。

図 5：試験 5 における生後 1 ヵ月～4 歳未満の全被験者でのレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者におけるミオクロニー発作に対する有効性

ミオクロニー発作を有する 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、14 ヵ国、37 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 6）により検証された。組み入れられた 120 例中、113 例が若年ミオクロニーてんかん若しくはその疑いがあると診断された患者であった。1 剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8 週間の観察期間中に 1 日 1 回以上のミオクロニー発作が 8 日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボ（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：60 例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である 3000 mg/日まで 4 週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で 12 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が 1 回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して 50%以上減少した患者の割合とした。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者 113 例の結果を表 14 に示す。

表 14：試験 6 における若年ミオクロニーてんかん患者での週あたりのミオクロニー発作発現日数におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	**KEPPRA (N=54)**
レスポンダーレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3　強直間代発作

6 歳以上の患者における強直間代発作に対する有効性

強直間代（PGTC）発作を有する 6 歳以上の特発性全般てんかん患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、8 ヵ国、50 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 7）により検証された。1 又は 2 剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8 週間の併合したベースライン期間において 3 回以上の PGTC 発作（ベースライン前 4 週間に 1 回以上、かつ 4 週間のベースライン中に 1 回以上）が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。以下、8 週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とした。4 週間かけて、成人の目標用量である 3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）の固定用量で 20 週間（評価期間）投与した。 治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、KEPPRA 群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率とした。本試験は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）患者 164 例（KEPPRA 群：80 例、プラセボ群：84 例）を対象とした。特発性全般てんかんのこれらの症候群は、本患者集団でよくみられるものであった。

プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA 投与患者において、統計学的に有意な観察期間からの PGTC 発作回数の減少が認められた。

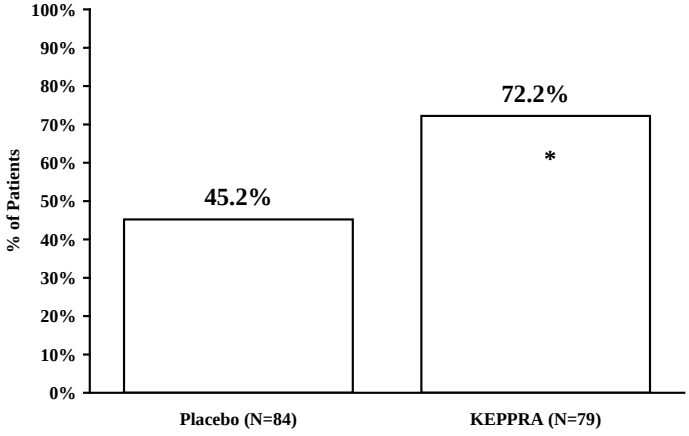
表 15：試験 7 における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	KEPPRA (N=78)
PGTC 発作回数の減少率	44.6%	77.6%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの PGTC 発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 6 に示す。

図 6：試験 7 における週あたりの PGTC 発作回数におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16 供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1 供給方法

KEPPRA 250 mg 錠は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 250」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-594-40）。

KEPPRA 500 mg 錠は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 500」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-595-40）。

KEPPRA 750 mg 錠は、だいだい色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 750」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-596-40）。

KEPPRA 1000 mg 錠は、白色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 1000」と刻印されている。60 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-597-66）。

KEPPRA 100 mg/mL 内服液は、無色澄明のグレープ味の液体である。16 オンス入りの白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-001-48）。

16.2 貯法

25℃（77°F）で保管する。15～30°C（59～86°F）の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。

17 患者への説明事項に関する情報

患者に FDA 承認の患者向け医薬品ガイドを読むように助言すること。

<u>自殺行為及び自殺念慮</u>

患者、介護者、家族には、KEPPRA を含む抗てんかん薬（AEDs）によって自殺念慮や自殺行為のリスクが増加する可能性について説明し、うつ症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮が発現した場合には、注意が必要であることを助言する。患者、介護者、家族には、懸念される行動は直ちに医療従事者に報告するよう助言すること。

<u>精神系の作用及び行動の変化</u>

患者に対し、KEPPRA の投与により行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）や精神症状が認められることを勧告すること。

<u>自動車の運転や機械操作への影響</u>

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう知らせること。

皮膚の副作用

KEPPRA を投与した患者で、これまでに重篤な皮膚の副作用が起こっていることを患者に伝え、発疹が発現した場合、直ちに医師に連絡するよう指示すること。

妊娠

KEPPRA 投与中に患者が妊娠した場合、又は妊娠する予定がある場合、医療従事者に知らせるよう患者を指導すること。患者が妊娠した場合、「North American Antiepileptic Drug（NAAED）pregnancy registry」への登録を患者に勧めること。この registry では妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している。登録は、患者自身が 1-888-233-2334（通話料無料）に電話して行うことができる［*特別な集団への投与（8.1）の項を参照*］。

KEPPRA 錠及び KEPPRA 内服液の製造販売元
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2015, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

患者向け医薬品ガイド

KEPPRA®（KEPP-ruh）（レベチラセタム）

錠剤及び内服液

KEPPRA の服用を開始する際及び新たに処方される度に、この医薬品ガイドを読んでください。新たな情報が追加されている可能性もあります。このガイドは、あなたの病態や治療について主治医との話し合いに変わるものではありません。

KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？

他の抗てんかん薬と同様に、KEPPRA によって極めて少数の患者（500 例服用して約 1 例）で自殺念慮や自殺行為が起きるかもしれません。

これらの症状が現れ、特に症状が発現又は増悪するか、懸念すべき症状であった場合、直ちに医師に連絡してください。

- 自殺や死に関する考え
- 自殺の試み
- うつ病の発現や増悪
- 不安の発現や増悪
- 激越や落ち着きのなさ
- パニック発作

- 眠れない（不眠症）
- 易刺激性の発現や増悪
- 攻撃的な振る舞い、怒り、暴力
- 危険な衝動に任せた行為
- 活動や会話の極度の増加（躁病）
- 行動や気分のその他の不自然な変化

医師との相談なしに、KEPPRA の投与を中止しないでください。

- KEPPRA を突然中止した場合には、重大な問題が生じる場合があります。抗てんかん薬を突然中止すると、止まらない発作が生じることがあります（てんかん重積状態）。
- 自殺念慮や自殺行為は、医薬品以外でも生じることがあります。自殺念慮や自殺行為がある場合には、主治医が他の原因がないかを確認します。

自殺念慮や自殺行為の早期症状はどのように気をつけることができますか？

- 気分、行動、考え又は感情のあらゆる変化、特に突然の変化に注意を払ってください。
- 予定どおり、すべてのフォローアップのための主治医との面談を継続してください。
- 必要に応じて、特に症状について気になることがあれば、次回の面談までの期間に主治医に電話してください。

KEPPRA について

KEPPRA は、経口投与の処方薬であり、他の医薬品と併用します。

- 生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作
- 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
- 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作

生後 1 ヵ月未満の小児では、KEPPRA が安全又は有効であるかは不明です。

服用前には、正しい医薬品を受け取ったかを確認してください。上述の名前とボトル上の名前を照らし合わせ、受け取った医薬品の外観が以下に示す KEPPRA の記述に合っているかを確認してください。違う医薬品を渡されたと思う場合には、直ちに担当の薬剤師に伝えてください。

250 mg KEPPRA の錠剤は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 250」と刻印されている。

500 mg KEPPRA の錠剤は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 500」と刻印されている。

750 mg KEPPRA の錠剤は、だいだい色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 750」と刻印されている。

1000 mg KEPPRA の錠剤は、白色の楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 1000」と刻印されている。

KEPPRA の経口液剤は、無色澄明なグレープ味の液体である。

KEPPRA 服用開始前に主治医に伝えておくべきことは何ですか？

KEPPRA の服用前に、主治医にあなたのすべての病態について（特に以下の病態がある場合）伝えてください。

- うつ病、気分障害、自殺念慮又は自殺行為の現病歴や既往歴がある。
- 腎障害がある。
- 妊娠中であるか、妊娠を計画している。KEPPRA が出産予定の子供に影響を及ぼすかは不明です。あなたと主治医は、妊娠中に KEPPRA を服用すべきか決定しなければなりません。KEPPRA を服用中に妊娠した場合には、「North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry」への登録について主治医と相談してください。登録のための電話番号は 1-888-233-2334 です。この登録の目的は、妊娠中の KEPPRA や他の抗てんかん薬の安全性について情報を収集することです。
- 授乳中である。KEPPRA は母乳中に分泌される可能性があるため、子供に影響を及ぼすかもしれません。あなたと主治医は、KEPPRA を服用するか授乳するかについて検討しなければなりません。両方はできません。

主治医に、処方薬、非処方薬、ビタミン類、植物性補助食品を含め、服用中の医薬品をすべて伝えてください。主治医との相談なしに新たに医薬品を開始しないでください。

服用中の医薬品について知っておいてください。服用中の医薬品のリストは常に管理し、新たな医薬品を開始する度に主治医や薬剤師にみせてください。

KEPPRA はどのように服用すべきですか？

KEPPRA は処方どおり正確に服用してください。

- KEPPRA をどれくらいの量でいつ服用すべきかについては、主治医から説明があります。KEPPRA は通常、1 日 2 回に分けて服用します。KEPPRA を毎日同じ時間に服用します。
- 主治医は用量を変更することがあります。主治医との相談なしに用量を変更してはいけません。
- KEPPRA は、食事の有無に係わらず服用してください。
- 錠剤はそのまま飲み込んでください。錠剤を噛んだり砕いたりしてはいけません。錠剤を飲み込めない場合には、KEPPRA 内服液を処方してもらうように主治医に頼んでください。
- 主治医が KEPPRA 内服液を処方した場合には、必ず担当の薬剤師から正確な量の内服液を測るための薬用スポイトや薬用カップをもらうようにしてください。家庭用のティースプーンは使用しないでください。担当の薬剤師に、正確な測定器具の使用方法に関する指示を受けてください。
- KEPPRA を服用し忘れた場合には、思い出した時点でできる限り速やかに服用してください。ほぼ次の服用の時間になった場合には、忘れた回は飛ばして服用してください。次回分はいつもの時間に服用してください。**同時に 2 回分を服用しないでください。**
- KEPPRA を服用しすぎた場合には、直ちに、地域の Poison Control Center に連絡するか、最寄りの救急室に行ってください。

KEPPRA を服用中に避けるべきことは何ですか？

KEPPRA があなたに及ぼす影響が明らかになるまで、自動車の運転、機械の操作、その他の危険な行為は行わないでください。KEPPRA により、めまいや眠気が生じる可能性があります。

KEPPRA の副作用は何ですか？

- 「KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？」の項を参照してください。

KEPPRA は重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

以下のいずれかの症状を発現した場合には、すぐに主治医に電話してください。

- 攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、気分動揺、うつ病、敵意、易刺激性といった気分及び行動の変化。少数の患者で幻覚（本当はそこにないものが見えたり、聞こえたりすること）、妄想（誤った又は奇妙な考えや信念）、異常行動といった精神症状が生じることがあります。
- 極度の眠気、疲労、脱力
- 筋肉の協調運動に関する問題（歩行及び動作の問題）
- 皮疹。重篤な皮疹が KEPPRA 服用後に生じる可能性があります。軽度の発疹が重篤な反応となるかどうかは不明です。

KEPPRA を服用した人で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- 眠気
- 脱力
- 感染
- 浮動性めまい

KEPPRA を服用した子供で最もよくみられる副作用は、上に記載したものに加え、以下のものがあります。

- 疲労
- 攻撃的な振る舞い
- 鼻閉
- 食欲減退
- 易刺激性

これらの副作用は、いつの時点でも発現する可能性がありますが、感染を除き、特に投与開始後 4 週間以内に発現する可能性がより高いと考えられます。

あなたが気になる、又は治らない副作用があれば、主治医に知らせてください。

これらは、KEPPRA により生じる可能性がある副作用のすべてではありません。さらなる情報については、主治医又は薬剤師に聞いてください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合には、主治医に電話してください。FDA の副作用報告窓口は 1-800-FDA-1088 です。

KEPPRA はどのように保管すべきですか？

- 冷暗所で室温（59～86°F、15～30°C）保存してください。

・**KEPPRA** を含む全医薬品を子供の手の届かないところに保存してください。

KEPPRA に関する一般的情報

医薬品は、医薬品ガイドに収載されていない目的のために処方されることがあります。KEPPRA を処方された適応症以外のために使用してはいけません。他人が自身と同様の症状を有している場合であっても、KEPPRA を他人に譲渡してはいけません。これにより、健康被害が生じる可能性があります。

この患者向け医薬品ガイドは、KEPPRA に関する最も重要な情報を要約しています。更に情報が必要な場合には、主治医と話をしてください。薬剤師や主治医に対して、医療従事者向けに書かれた KEPPRA の情報を提供するように頼むこともできます。ウェブサイト（www.keppra.com）又は電話（1-866-822-0068）でも KEPPRA の情報を入手できます。

KEPPRA の成分は何ですか？

KEPPRA 錠の有効成分：レベチラセタム

その他の成分：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び以下の成分

250 mg 錠：FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ
500 mg 錠：黄色三二酸化鉄
750 mg 錠：FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエローFCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 内服液の有効成分：レベチラセタム

その他の成分：グリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファムカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物、天然及び人工の香料

KEPPRA はラクトース及びグルテンを含有していません。KEPPRA 内服液は炭水化物を含有せず、着色料は入っていません。

この患者向け医薬品ガイドは、米国 FDA の承認を受けました。

配布者

UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2013, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

改訂版：2013 年 9 月

1.6.2.2.2　静注用注射剤の添付文書　和訳

全処方情報の重要事項

これらの重要事項は、KEPPRA®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。KEPPRA®の全処方情報を参照のこと。

KEPPRA®（レベチラセタム）注射剤（静注用）

米国における初回承認：1999 年

----------最近の重要な変更----------

効能･効果（1.1, 1.2, 1.3）　2014 年 10 月
用法･用量（2.1、2.3、2.6）　2014 年 10 月
警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.7）
2014 年 10 月
警告及び使用上の注意、血液学的検査値異常（5.6）
2015 年 3 月

----------効能･効果----------

KEPPRA 注射剤は、KEPPRA の経口投与が一時的に困難な場合の代替療法であり、以下の治療に対する併用療法として使用される。

- 生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作（1.1）
- 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作（1.2）
- 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作（1.3）

----------用法･用量----------

KEPPRA 注射剤は静脈内投与のみで使用すること（2.1）

部分発作

- 生後 1～6 ヵ月未満：7 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「21 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「7 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.1）
- 生後 6 ヵ月～4 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「25 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.1）
- 4～16 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「30 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.1）
- 16 歳以上の成人：500 mg を 1 日 2 回、推奨用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.1）

成人及び 12 歳以上の小児患者におけるミオクロニー発作

- 500 mg を 1 日 2 回、推奨用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.2）

強直間代発作

- 6～16 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「30 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.3）
- 16 歳以上の成人：500 mg を 1 日 2 回、推奨用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。（2.3）

経口投与から又は経口投与への切替え

KEPPRA の経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回の 1 日用量及び投与回数は、KEPPRA 経口投与と同じとする。
患者は、静脈内療法の終了時に KEPPRA 経口投与に切り替えることができ、経口投与の 1 日用量は、静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とする。（2.4、2.5）

調製及び投与方法（2.6）、腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節（2.7）については全処方情報を参照のこと。

----------剤形･含量----------

注射剤：500 mg/5 mL 使い切り用バイアル（3）

----------禁 忌----------

なし。（4）

---------- 警告及び使用上の注意----------

- 精神症状、自殺念慮、易刺激性及び攻撃的行動を含む行動異常が認められている。精神症状の徴候及び症状について、患者をモニタリングすること。（5.1）
- 傾眠及び疲労について、患者をモニタリングすること。また、KEPPRA での十分な使用経験が得られるまで、自動車の運転や機械操作を行わないよう助言すること。（5.2）
- 離脱発作：KEPPRA は徐々に減量すること。（5.5）

----------副作用----------

最もよくみられた副作用（プラセボ群に比べて発現頻度が 5%以上高い事象）

- 成人患者：傾眠、無力症、感染、浮動性めまい（6.1）
- 小児患者：疲労、攻撃性、鼻閉、食欲減退、易刺激性（6.1）

副作用の報告は、UCB 社（866-822-0068）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡を取って行うこと。

----------特別な集団への投与----------

妊婦：レベチラセタムの血漿中濃度が減少する可能性がある。そのため、妊娠中は厳密なモニタリングが必要とされる。動物データから、胎児への害となる可能性がある。（5.8、8.1）

患者への説明事項に関する情報については、17 項を参照のこと。

改訂：2015 年 3 月

全処方情報：目次*

1　効能･効果
1.1　部分発作
1.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
1.3　強直間代発作
2　用法･用量
2.1　部分発作に対する投与
2.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する投与
2.3　強直間代発作に対する投与
2.4　経口投与からの切替え
2.5　経口投与への切替え
2.6　調製及び投与方法
2.7　腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節
2.8　適合性と安定性
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　行動異常及び精神症状
5.2　傾眠及び疲労
5.3　重篤な皮膚反応
5.4　協調運動障害
5.5　離脱発作
5.6　血液学的検査値異常
5.7　血圧上昇
5.8　妊娠中の発作管理
6　副作用
6.1　臨床試験での使用経験
6.2　市販後の使用経験
8　特別な集団への投与
8.1　妊娠
8.2　分娩及び出産
8.3　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　腎機能障害
10　過量投与
10.1　ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見
10.2　過量投与時の処置
10.3　血液透析
11　性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性･遺伝毒性･受胎能への影響
14　臨床試験
14.1　部分発作
14.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
14.3　強直間代発作
16　供給方法 / 貯法及び取り扱い
16.1　供給方法
16.2　貯法
17　患者への説明事項に関する情報

*** 全処方情報で省略されているセクション及びサブセクションは記載されていない。**

全処方情報

1　効能・効果

1.1　部分発作

KEPPRA は、成人及び生後 1 ヵ月以上の小児てんかん患者における部分発作に対し、併用療法として使用される。KEPPRA 注射剤は、経口投与が一時的に困難なときの代替療法として静脈内投与のみで使用される。

1.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

KEPPRA は、成人及び 12 歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対し、併用療法として使用される。KEPPRA 注射剤は、経口投与が一時的に困難なときの代替療法として静脈内投与のみで使用される。

1.3 強直間代発作

KEPPRA は、成人及び 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対し、併用療法として使用される。KEPPRA 注射剤は、経口投与が一時的に困難なときの代替療法として静脈内投与のみで使用される。

2 用法・用量

2.1 部分発作に対する投与

16 歳以上の成人患者

1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日最高用量の 3000 mg まで増量できる（2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量）。3000 mg/日を超える用量において、より大きなベネフィットが得られる根拠データはない。

小児患者

生後 1～6 ヵ月未満

1 日 14 mg/kg、1 日 2 回分割投与（7 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 42 mg/kg（21 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 14 mg/kg/日ずつ増量すること。臨床試験において、本年齢群における平均 1 日用量は 35 mg/kg であった。より低用量の有効性については、検討されていない。

生後 6 ヵ月～4 歳未満

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 50 mg/kg（25 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量すること。患者が 1 日用量の 50 mg/kg に忍容できない場合は、1 日用量を減量してもよい。臨床試験において、本年齢群における平均 1 日用量は 47 mg/kg であった。

4～16 歳未満

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 60 mg/kg（30 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量すること。患者が 1 日用量の 60 mg/kg に忍容できない場合は、1 日用量を減量してもよい。臨床試験における平均 1 日用量は 44 mg/kg であった。1 日最大用量は 3000 mg であった。

2.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する投与

1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、検討されていない。

2.3 強直間代発作に対する投与

16 歳以上の成人患者

1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、十分に検討されていない。

6～16 歳未満の小児患者

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。推奨 1 日用量の 60 mg/kg（30 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg（10 mg/kg を 1 日 2 回）ずつ増量すること。60 mg/kg/日未満の用量の有効性については、十分に検討されていない。

2.4 経口投与からの切替え

KEPPRA 経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回 1 日用量は、KEPPRA 経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にすること。

2.5 経口投与への切替え

静脈内投与の投与期間終了時に KEPPRA の経口投与へ切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数で投与する。

2.6 調製及び投与方法

KEPPRA 注射剤は静注内投与のみに使用し、投与前に適合する希釈液 100 mL で希釈する。希釈液の量を少なくする必要がある場合（例：小児患者）は、レベチラセタムの最大濃度が 15 mg/mL を超えないように希釈液の量を計算すること。患者の 1 日あたりの総水分摂取量も考慮すること。KEPPRA 注射剤は 15 分間で静脈内持続投与すること。KEPPRA 注射剤 1 バイアルは、レベチラセタム 500 mg（500 mg/5 mL）を含有する。

非経口製剤は、溶液および容器が観察可能な場合は必ず投与前に微粒子と変色の有無を目視で確認すること。製剤に微粒子や変色が認められた場合は使用しないこと。

KEPPRA 注射剤の使用しなかった液は廃棄すること。

成人患者

成人患者に対して、KEPPRA 注射剤の 500 mg、1000 mg 及び 1500 mg への推奨される調製方法及び投与方法を表 1 に示す。

表 1：成人患者に対する KEPPRA 静注用濃縮液の調製方法及び投与方法

投与量	使用量	希釈液	点滴時間
500 mg	5 mL（1 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間
1000 mg	10 mL（2 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間
1500 mg	15 mL（3 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間

投与量 1000 mg を調製する場合、KEPPRA10 mL を適合する希釈液 100 mL で希釈し、15 分間持続静脈内投与する。

小児患者

小児患者に KEEPRA 注射剤を使用する場合は、体重に基づく用量（mg/kg）で投与する。

小児患者における KEPPRA 注射剤の適切な 1 日用量を決定する際、下記の計算式を使用すること。

$$1\text{日あたりの総投与量（mL/日）} = \frac{1\text{日あたりの用量（mg/kg/日）} \times \text{患者の体重（kg）}}{100\ \text{mg/mL}}$$

2.7　腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節

KEPPRA の投与方法は、患者の腎機能の程度に応じて個別に調節すること。腎機能障害を有する成人に対して推奨する用法・用量の調節方法を表 2 に示す。腎機能障害を有する小児患者に対する用法・用量の調節方法の情報は得られていない。腎機能障害を有する成人患者での推奨用量を算出するには、体表面積で補正したクレアチニンクリアランスを算出しなければならない。そのため、まず患者のクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）を、以下の式で算出しなければならない。

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{年齢（歳）}] \times \text{体重（kg）}}{72 \times \text{血清クレアチニン値（mg/dL）}} \quad (\times {}^{1}0.85)$$

[1] 女性患者の場合

続いて、以下のように CLcr を体表面積（BSA）で補正する。

$$\text{CLcr（mL/min/1.73m}^2\text{）} \quad \frac{\text{CLcr（mL/min）}}{\text{BSA subject（m}^2\text{）}} \times 1.73$$

表 2：腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節方法

区分	クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）	1 回投与量（mg）	投与間隔
正常	> 80	500～1,500	12 時間ごと
軽度	50－80	500～1,000	12 時間ごと
中等度	30－50	250～750	12 時間ごと
重度	< 30	250～500	12 時間ごと
透析を受けている末期腎不全患者	－	500～1,000[1]	24 時間ごと[1]

[1] 透析後に、250～500 mgの追加投与が推奨される。

2.8　適合性と安定性

KEPPRA 注射剤は以下に示す希釈液及び抗てんかん薬と物理的に適合性があり、混合した後 PVC 製バック内で、15～30℃ の管理された室温下（59～86°F）で保存する場合は、少なくとも 24 時間は化学的に安定である。

希釈液

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖注射液、USP

他の抗てんかん薬

ロラゼパム

ジアゼパム

バルプロ酸ナトリウム

上記に示した以外の抗てんかん薬と KEPPRA 注射剤との物理的適合性に関するデータはない。

非経口製剤については、溶液と容器について可能な限り、投与前に微粒子及び変色について視覚的な検査が必要である。

3　剤形及び含量

KEPPRA 注射剤 1 バイアルは、レベチラセタム 500 mg を含有する（500 mg/5 mL）。

4　禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 行動異常及び精神症状

KEPPRA は行動異常及び精神症状を引き起こす可能性がある。KEPPRA が投与された患者には精神系の徴候及び症状について、モニタリングを行うこと。

行動異常

KEPPRA 経口剤の臨床試験では、非精神病性の行動症状（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、離人症、うつ病、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症及び人格障害として報告）は、成人 KEPPRA 投与患者の 13%、小児 KEPPRA 投与患者（4～16 歳）の 38%にみられたのに対し、成人プラセボ投与患者及び小児プラセボ投与患者では、それぞれ 6%及び 19%であった。

小児患者（4～16 歳）に対して KEPPRA 経口剤を併用投与した時の認知神経学的及び行動学的影響を評価するため、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験を実施した。探索的な解析の結果、KEPPRA 投与患者では攻撃的行動（8 つの行動尺度のうちの 1 つ）の悪化が示唆された。行動尺度の測定は、バリデートされた手法である Achenbach Child Behavior Checklist（CBCL/6-18）を用いた標準化された体系的な方法により行われた。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験では、易刺激性が KEPPRA 投与患者の 12%で報告されたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。

臨床試験では、行動に関わる副作用により、成人 KEPPRA 投与患者の 1.7%が投与を中止したのに対し、成人プラセボ投与患者では 0.2%であった。投与量の減量は、成人 KEPPRA 投与患者で 0.8%及び成人プラセボ投与患者では 0.5%であった。全体で、投与の中止又は減量を伴う行動症状は、小児 KEPPRA 投与患者の 11%でみられたのに対し、小児プラセボ投与患者では 6%であった。

精神症状

KEPPRA 経口剤の臨床試験では、精神症状は KEPPRA 投与患者では成人で 1%、4～16 歳の小児で 2%、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児で 17%にみられたのに対し、プラセボ投与患者ではそれぞれ 0.2%、2%及び 5%であった。4～16 歳の小児患者を対象に KEPPRA 経口剤の認知神経学的及び行動学的影響を評価したプラセボ対照比較試験では、妄想症は KEPPRA 投与患者の 1.6%でみられたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。同じ試験で、錯乱状態が KEPPRA 投与患者の 3.1%にみられたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった［*特別な集団への投与（8.4）を参照*］。

臨床試験では、成人 KEPPRA 投与患者 2 例（0.3%）が精神病のため入院し、投与を中止した。どちらの事象も精神病と報告され、投与開始から 1 週以内に発現し、投与を中止して 1～2 週以内に消失した。精神病性及び非精神病性の副作用により投与を中止した小児患者の割合は、KEPPRA 投与患者とプラセボ投与患者との間に違いはみられなかった。

5.2 傾眠及び疲労

KEPPRA は傾眠及び疲労を引き起こす可能性がある。傾眠及び疲労について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断す

るための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

傾眠

部分発作を有する成人てんかん患者を対象にしたKEPPRA経口剤のプラセボ対照比較試験では、KEPPRA投与患者の15%に傾眠が認められたのに対し、プラセボ投与患者では8%であった。3000 mg/kgまでの用量反応性は明確ではなかった。用量漸増を行わなかった試験では、KEPPRA 4000 mg/日を投与した患者の約45%に傾眠が認められた。重篤と判断された傾眠は、プラセボ投与患者の0%に対し、KEPPRA投与患者で0.3%であった。傾眠によりKEPPRA投与患者の約3%が投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では0.7%であった。また、傾眠によりKEPPRA投与患者の1.4%及びプラセボ投与患者の0.9%で用量を減量し、更にKEPPRA投与患者の0.3%が入院した。

無力症

部分発作を有する成人てんかん患者を対象にしたKEPPRA経口剤のプラセボ対照比較試験では、KEPPRA投与患者の15%に無力症が認められたのに対し、プラセボ投与患者では9%であった。無力症によりKEPPRA投与患者の0.8%で投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では0.5%であった。無力症によりKEPPRA投与患者の0.5%及びプラセボ投与患者の0.2%が用量を減量した。

傾眠及び無力症は、投与開始後4週間以内に最も多く発現した。全般的に、小児部分発作の試験並びに小児及び成人のミオクロニー発作及び強直間代発作の試験における傾眠及び疲労の発現率は、成人部分発作の試験における発現率と同様であった。

5.3 重篤な皮膚反応

KEPPRAの投与を受けた小児及び成人患者で、重篤な皮膚反応［スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等］が報告されている。発現までの期間の中央値は、14～17日であると報告されているが、投与開始から4ヵ月以上であった症例も報告されている。KEPPRA再投与に伴う重篤な皮膚反応の再発も報告されている。発疹の最初の徴候が認められたとき、その発疹がKEPPRAと無関係であることが明らかでない限り、KEPPRAの投与を中止すること。徴候又は症状からSJSやTENが疑われる場合、KEPPRAの使用は再開せず、代替の治療法を検討すること。

5.4 協調運動障害

KEPPRAは協調運動障害を引き起こす可能性がある。

部分発作を有する成人患者を対象にしたKEPPRA経口剤のプラセボ対照比較試験では、KEPPRA投与患者の3.4%に協調運動障害（運動失調、異常歩行又は協調運動障害として報告）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では1.6%であった。プラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の0.4%が運動失調により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では0%であった。また、協調運動障害によりKEPPRA投与患者の0.7%及びプラセボ投与患者の0.2%で用量を減量し、

更にKEPPRA投与患者の1例が合併していた運動失調の悪化により入院した。これらの事象は、投与開始後4週間以内に最も多く発現した。

協調運動障害の徴候及び症状について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRAが自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

5.5 離脱発作

KEPPRAを含む抗てんかん薬では、てんかん発作回数増加の可能性を最小限にするために、徐々に減量すること。

5.6 血液学的検査値異常

KEPPRAは血液学的検査異常を引き起こす可能性がある。血液学的検査異常は臨床試験で認められ、その内訳は赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、並びに好酸球数の増加などであった。白血球数及び好中球数の減少も臨床試験で認められた。無顆粒球症は、市販後に報告された。

<u>部分発作</u>

成人

部分発作を有する成人患者を対象にしたKEPPRA経口剤のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者では、わずかであるがプラセボに比べ統計学的に有意な減少［赤血球数の平均値（$0.03 \times 10^6/mm^3$）、ヘモグロビンの平均値（0.09 g/dL）及びヘマトクリットの平均値（0.38%）］が認められた。

KEPPRA投与患者の3.2%に少なくとも1回の臨床的に意味のある白血球数減少（$\leq 2.8 \times 10^9/L$）が認められたのに対して、プラセボ投与患者では1.8%であった。KEPPRA投与患者の2.4%に少なくとも1回の臨床的に意味のある好中球数減少（$\leq 1.0 \times 10^9/L$）が認められたのに対して、プラセボ投与患者では1.4%であった。好中球数減少が認められたKEPPRA投与患者のうち、1例を除くすべての患者で投与継続中に増加傾向となったか、ベースライン値へと回復した。なお、好中球数減少により投与を中止した患者はいなかった。

4～16歳未満の小児患者

4～16歳未満の小児患者対象のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者では、プラセボに比べて統計学的に有意な白血球数及び好中球数の減少が認められた。KEPPRA投与患者におけるベースラインからの減少量の平均値は、それぞれ-0.4×10^9/L及び-0.3×10^9/Lであったが、プラセボ投与患者では軽度の増加が認められた。リンパ球の平均値は、KEPPRA投与患者で1.7%の増加が認められたのに対し、プラセボ投与患者では4%の減少が認められた（統計学的な有意差あり）。

臨床的に意味のある白血球数減少がKEPPRA投与患者で多く認められたが（KEPPRA投与患者：3%、プラセボ投与患者：0%）、好中球数に関しては、両群に明らかな差異は認められなかった（KEPPRA投与患者：5%、プラセボ投与患者：4.2%）。なお、白血球数減少又は好中球数減少により投与を中止した患者はいなかった。

小児患者（4～16歳）を対象にKEPPRA経口剤を併用投与した時の認知神経学的及び行動学的影響を評価した無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験では、臨床的に意味のある好酸球増加（10%以上、又は0.7×10^9/L以上）がKEPPRA投与患者で5例（8.6%）、プラセボ投与患者で2例（6.1%）にみられた。

5.7　血圧上昇

生後1ヵ月～4歳未満の患者を対象としたKEPPRA経口剤の無作為割付、プラセボ対照比較試験では、拡張期血圧上昇のリスクが、KEPPRA投与患者（17%）ではプラセボ投与患者（2%）に比べて有意に高かった。拡張期血圧の平均値において、投与群間に全体的な違いはみられなかった。このようなKEPPRA投与群とプラセボ投与群との違いは、より年上の小児や成人を対象とした試験ではみられなかった。

拡張期血圧上昇について、生後1ヵ月～4歳未満の患者をモニタリングすること。

5.8　妊娠中の発作管理

妊娠期間を通じて、生理的変化によりレベチラセタムの血漿中濃度が徐々に低下する可能性がある。この低下は、妊娠第3期により顕著である。妊娠中は、患者を注意深くモニタリングすることが推奨される。特に妊娠中に用量を変更した場合は、産後も厳密なモニタリングを続けること。

6　副作用

以下の副作用については、添付文書の別項に詳細に記載している。

・行動異常及び精神症状［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］

・傾眠及び疲労［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］

・重篤な皮膚反応［*警告及び使用上の注意（5.3）を参照*］

・協調運動障害［*警告及び使用上の注意（5.4）を参照*］

・血液学的検査値異常［*警告及び使用上の注意（5.6）を参照*］

・血圧上昇［*警告及び使用上の注意（5.7）を参照*］

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件で行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、実際の臨床現場での発現率を反映するものでもない。

KEPPRA注射剤の使用による副作用にはKEPPRAの錠剤及び内服液について報告されたすべての副作用が含まれている。レベチラセタムを15分間静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与のC_{max}、C_{min}及び全身曝露量は同等であった。

部分発作

成人

部分発作を有する成人患者を対象としたKEPPRA錠のプラセボ対照比較試験では、KEPPRA錠を他の抗てんかん薬と併用した成人患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、無力症、感染及び浮動性めまいであった。部分発作を有する成人患者で最もよく報告された副作用のうち、無力症、傾眠及び浮動性めまいの大部分は、KEPPRAの投与開始から4週間以内に発現した。

成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA錠投与患者の1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表3に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療にKEPPRA又はプラセボが併用投与された。

表3：部分発作を有する成人患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験の併合解析における副作用*

	KEPPRA (N=769) %	**プラセボ (N=439) %**
無力症	15	9
傾眠	15	8
頭痛	14	13
感染	13	8
浮動性めまい	9	4
疼痛	7	6
咽頭炎	6	4
うつ病	4	2
神経過敏	4	2
鼻炎	4	3
食欲不振	3	2
運動失調	3	1
回転性めまい	3	1
健忘	2	1
不安	2	1
咳嗽増加	2	1
複視	2	1
情動不安定	2	0
敵意	2	1
錯感覚	2	1
副鼻腔炎	2	1

*KEPPRA投与患者の1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

KEPPRA錠を用いた成人対象のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の15%及びプラセボ投与患者の12%が、副作用の発現により投与を中止又は減量した。最もよくみられた（>1%）投与中止又は減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べKEPPRA投与患者で発現頻度が高かった副作用を表4に示す。

表 4：部分発作を有する成人患者を対象としたプラセボ対照試験の併合解析における投与中止又は減量に至った副作用

副作用	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
傾眠	4	2
浮動性めまい	1	0

4～16 歳未満の小児患者

以下に示す副作用のデータは、4～16 歳の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした経口剤のプラセボ対照比較試験（2 試験）の併合解析から得られた。KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した小児患者に最もよく報告された副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は、疲労、攻撃性、鼻閉、食欲減退及び易刺激性であった。

小児（4～16 歳）プラセボ対照比較試験の併合解析において、小児 KEPPRA 投与患者の 2%以上に発現し、かつ小児プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 5 に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。

表 5：部分発作を有する小児患者（4～16 歳）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験の併合解析における副作用*

	KEPPRA (N=165) %	プラセボ (N=131) %
頭痛	19	15
鼻咽頭炎	15	12
嘔吐	15	12
傾眠	13	9
疲労	11	5
攻撃性	10	5
上腹部痛	9	8
咳嗽	9	5
鼻閉	9	2
食欲減退	8	2
異常行動	7	4
浮動性めまい	7	5
易刺激性	7	1
咽喉頭疼痛	7	4
下痢	6	2
嗜眠	6	5
不眠症	5	3
激越	4	1
食欲不振	4	3
頭部損傷	4	0
便秘	3	1
挫傷	3	1
うつ病	3	1
転倒	3	2
インフルエンザ	3	1
気分変化	3	1
感情不安定	2	1
不安	2	1
関節痛	2	0

錯乱状態	2	0
結膜炎	2	0
耳痛	2	1
胃腸炎	2	0
関節捻挫	2	1
気分動揺	2	1
頚部痛	2	1
鼻炎	2	0
鎮静	2	1

*小児 KEPPRA 投与患者の 2%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

4～16 歳の小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験の併合解析において、KEPPRA 投与患者の 7%とプラセボ投与患者の 9%が副作用の発現により投与を中止した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者

部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象に KEPPRA 経口剤を用いた 7 日間のプラセボ対照比較試験において、他の抗てんかん薬を併用した KEPPRA 投与患者で多く認められた副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は、傾眠及び易刺激性であった。投与期間が短いため、副作用の発現頻度はより年上の小児患者を対象とした他の小児試験よりも低いと考えられる。したがって、先に示した他の小児プラセボ対照比較試験のデータを、この年齢群に適用することも検討すべきである。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者比べて発現頻度が高かった副作用を表 6 に示す。この試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。

表 6：部分発作を有する小児患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象とした、併用投与、プラセボ対照試験で認められた副作用*

	KEPPRA (N=60) %	**プラセボ (N=56) %**
傾眠	13	2
易刺激性	12	0

*KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした 7 日間のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 3%及びプラセボ投与患者の 2%が、副作用により投与中止又は減量に至った。2 例以上の患者に発現した投与中止に至った副作用はなかった。

ミオクロニー発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なるようにみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作の試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。JME 患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

ミオクロニー発作を有する患者を対象としたKEPPRA錠のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA錠を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、頚部痛及び咽頭炎であった。

KEPPRA錠の投与を受けたミオクロニー発作を有する若年ミオクロニーてんかん患者の5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表7に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬治療にKEPPRA又はプラセボが併用投与された。

表7：ミオクロニー発作を有する患者（12歳以上）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験で認められた副作用*

	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
傾眠	12	2
頚部痛	8	2
咽頭炎	7	0
うつ病	5	2
インフルエンザ	5	2
回転性めまい	5	3

*KEPPRA投与患者の5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

JME患者を対象としたKEPPRA錠のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の8%とプラセボ投与患者の2%が副作用の発現により投与を中止又は減量した。プラセボ投与患者に比べてKEPPRA投与患者での発現頻度が高かった投与中止又は減量に至った副作用を表8に示す。

表8：若年ミオクロニーてんかん患者に認められた投与中止又は減量に至った副作用

副作用	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
不安	3	2
抑うつ気分	2	0
うつ病	2	0
複視	2	0
過眠症	2	0
不眠症	2	0
易刺激性	2	0
神経過敏	2	0
傾眠	2	0

強直間代発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なる傾向がみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。強直間代発作（PGTC発作）を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

4歳以上のPGTC発作を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA経口剤を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は鼻咽頭炎であった。

KEPPRA の投与を受けた PGTC 発作を有する特発性全般てんかん患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 9 に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。

表 9：PGTC 発作を有する 4 歳以上の患者を対象とした、併用投与、プラセボ対象比較試験で認められた副作用*

	KEPPRA (N=79) %	プラセボ (N=84) %
鼻咽頭炎	14	5
疲労	10	8
下痢	8	7
易刺激性	6	2
気分動揺	5	1

*KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 5%及びプラセボ投与患者の 8%が、副作用により、治療期間中に投与を中止又は投与量を減量した。

本試験は被験者数が少なかったため、本対象集団での投与中止に至った副作用の特徴を十分に明らかにすることができなかった。本対象集団において、中止に至る可能性のある副作用は、他のてんかんの試験で中止に至った副作用と類似していると予測される（表 4 及び表 8 を参照）。

また、KEPPRA のその他の成人プラセボ対照比較試験では、次の副作用がみられた：平衡障害、注意力障害、湿疹、記憶障害、筋肉痛及び霧視。

性別、年齢及び人種の比較

KEPPRA の全般的な副作用のプロファイルは、女性と男性で同様であった。副作用報告の年齢及び人種別における分布について、説明を裏付ける十分なデータはない。

6.2 市販後の使用経験

下記に示す副作用は、KEPPRA の市販後の使用で確認された。これらの副作用は、規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであることから、これらの発現頻度を高い信頼性で推定する、又は薬剤投与との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

KEPPRA 投与患者において、次の副作用が世界各地から報告されている：肝機能検査異常、舞踏病アテトーゼ、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、ジスキネジー、多形紅斑、肝不全、肝炎、低ナトリウム血症、筋力低下、膵炎、汎血球減少症（いくつかの症例では、骨髄抑制が認められた）、パニック発作、血小板減少症及び体重減少（記載はアルファベット順）。KEPPRA の投与により脱毛症が報告されているが、KEPPRA の投与を中止した大半の症例で回復が認められた。

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

妊娠中は、レベチラセタムの血漿中濃度が低下する可能性がある［*警告及び使用上の注意（5.8）を参照*］。

妊娠カテゴリーC

ヒト妊婦において適切な比較試験は実施されていない。動物実験において、レベチラセタムはヒト治療用量と同等又はそれ以上の用量で催奇形性作用等の発生毒性を示した。KEPPRA は妊娠中において予想されるベネフィットが胎児へのリスクを上回ると判断された場合にのみ使用すること。

妊娠及び授乳期の雌ラットにおいて、レベチラセタム 350 mg/kg/日［体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量（MRHD）である 3000 mg に相当］以上の用量による経口投与で、胎児の軽度の骨格異常の発現率増加及び胎児・出生児の発育遅延が認められ、1800 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 6 倍）では、胎児死亡率の増加及び出生児の行動変化が認められた。胎児発生に対する無影響量は 70 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 0.2 倍）であった。本試験で用いた投与量で明らかな母体毒性は認められなかった。

器官形成期の妊娠ウサギでは、レベチラセタム 600 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の約 4 倍）以上の用量による経口投与で、胚・胎児死亡率増加及び軽度の胎児骨格異常の発現率増加が認められ、1800 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 12 倍）で、胎児体重の減少と胎児奇形の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 200 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD に相当）であった。また、母体毒性は 1800 mg/kg/日で認められた。

器官形成期の妊娠ラットでは、レベチラセタム 3600 mg/kg/日（MRHD の 12 倍）を経口投与したとき、胎児体重の減少及び胎児骨格異常の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 1200 mg/kg/日（MRHD の 4 倍）であり、本試験では母体毒性は認められなかった。

妊娠後期（3 週目）及び授乳期のラットにレベチラセタム最大 1800 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 6 倍）を投与したとき、胎児発生及び母体への有害な影響は認められなかった。

Pregnancy Registry（妊娠の登録窓口）

KEPPRA の子宮曝露による影響について情報を収集するため、医師は KEPPRA を服用している妊婦に「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を推奨することが望ましい。登録は患者自身が 1-888-233-2334（通話料無料）に電話し開始できる。登録に関する情報はウェブサイト http://www.aedpregnancyregistry.org/でも閲覧可能である。

8.2　分娩及び出産

ヒトの分娩及び出産に与える KEPPRA の影響は不明である。

8.3 授乳婦

レベチラセタムは母乳中に移行する。KEPPRA 投与中の母親から授乳中の乳児に重篤な副作用の可能性があるため、授乳を中止するべきか、薬剤を中止するべきであるかは、母親への薬剤投与の重要性を考慮に入れて決定すること。

8.4 小児への投与

生後 1 ヵ月～16 歳の小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法における KEPPRA の安全性及び有効性は確立されている［*臨床試験（14.1）を参照*］。これらの小児患者で推奨される投与方法は、各年齢群で異なり、体重に基づく［*用法・用量（2.6）を参照*］。

12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者のミオクロニー発作に対する併用療法における KEPPRA の安全性及び有効性は、確立されている［*臨床試験（14.2）を参照*］。

6 歳以上の小児特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法における KEPPRA の安全性及び有効性は確立されている［*臨床試験（14.3）を参照*］。

十分なコントロールが得られない部分発作を有する 4～16 歳の小児患者 98 例（KEPPRA 群：64 例、プラセボ群：34 例）を対象に、KEPPRA 併用療法時の認知神経学的及び行動学的影響を評価するため、3 ヵ月、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験を実施した。目標用量は 60 mg/kg/日であった。認知神経学的影響は、小児の記憶及び注意能力の様々な側面を計測できる Leiter-R Attention and Memory（AM）Battery により計測した。この評価法において、観察期間からの変化の中央値に、プラセボ投与群と KEPPRA 投与群との間に実質的な違いはみられなかったが、本試験は、KEPPRA のプラセボに対する統計学的非劣性を適切に評価するには不十分であった。本試験では、小児の能力及び行動 / 感情の問題を評価するのに用いられる標準化され、かつバリデートされた手法である Achenbach Child Behavior Checklist（CBCL/6-18）による評価も行った。CBCL/6-18 の解析において、KEPPRA 投与患者で攻撃的行動（8 つの行動尺度の 1 つ）の平均スコアの悪化が示唆された［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］。

幼若ラット（生後 4～52 日）及びイヌ（生後 3～7 週）にレベチラセタムを最大 1800 mg/kg/日［体表面積換算で小児の推奨 1 日最高用量である 60 mg/kg/日の約 7 倍（ラット）及び約 24 倍（イヌ）］を投与した試験において、年齢に特異的な毒性は認められなかった。

8.5 高齢者への投与

レベチラセタムの臨床試験における被験者のうち、347 例が 65 歳以上であった。安全性において、これらの高齢者とそれより若い被験者との間に全体的な差はなかった。なお、てんかんのプラセボ対照比較試験における高齢の被験者数は、KEPPRA の有効性を適切に評価するには十分ではなかった。

レベチラセタムは主に腎から排泄されることが知られており、本剤の副作用によるリスクは、腎機能障害患者でより高いと思われる。高齢の患者では腎機能が低下している可能性があるので、投与量は注意して選択すべきであり、腎機能のモニタリングも有用であると思われる［*臨床薬理（12.3）を参照*］。

8.6　腎機能障害

レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害患者で低下しており、クレアチニンクリアランスと相関している［*臨床薬理（12.3）を参照*］。腎機能障害患者では投与量を減量し、血液透析を受けている患者では透析後に追加投与することが推奨される［*用法・用量（2.7）を参照*］。

10　過量投与

10.1　ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の経口投与による既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き副作用は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

10.2　過量投与時の処置

KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みること。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の管理に関する情報を随時更新しているため、連絡を取ること。

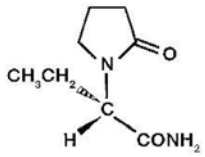
10.3　血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4 時間で約 50 %）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11　性状

KEPPRA 注射剤は抗てんかん薬であり、静脈内投与用の無色澄明な滅菌溶液（100 mg/mL）である。

レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(*S*)- α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は$C_8H_{14}N_2O_2$、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は以下のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。水にきわめて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）及びメタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにや

や溶けやすく（5.7 g/100 mL）、n-ヘキサンにほとんど溶けない（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す）。

KEPPRA 注射剤は、1 mL あたりレベチラセタム 100 mg を含有する。緩衝液（氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物 8.2 mg）で約 pH 5.5 に調整された、レベチラセタム 500 mg、注射用水、塩化ナトリウム 45 mg を含有する 1 回使い切りの 5 mL バイアルで供給される。KEPPRA 注射剤は静脈内投与前に希釈する［*用法・用量（2.6）を参照*］。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。レベチラセタムの抗てんかん作用は、多くのてんかん発作動物モデルで評価された。レベチラセタムは電気刺激又はけいれん誘発物質による最大刺激によって誘発した単回の発作を抑制せず、亜最大刺激及びけいれん閾値モデルの試験でごくわずかに活性を示すのみであった。一方で、ヒトにおける二次性全般化を伴う複雑部分発作の一部の特性に類似する発作を誘発する 2 種のけいれん誘発物質（ピロカルピン及びカイニン酸）が誘発する焦点性発作から二次性全般化する発作に対して、抑制作用が認められた。また、ヒト複雑部分発作の他のモデルであるラットキンドリングモデルにおいて、レベチラセタムはキンドリング進展及びキンドリング完成後の状態のいずれに対しても、抑制作用を示した。なお、これらの動物モデルがヒトてんかんのどのタイプに相当するのかは明確ではない。

海馬からのてんかん様活性を記録した *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、レベチラセタムは正常な神経興奮性に影響を与えずに、群発発火を抑制することが示されており、本剤はてんかん様群発発火の過剰な同期化と発作拡大を選択的に抑制する可能性があることを示唆している。

レベチラセタムは 10 μM までの濃度において、ベンゾジアゼピン、GABA（γ-アミノ酪酸）、グリシン、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）などの既知の受容体、再取込部位及び二次情報伝達系に対し結合親和性を示さなかった。更に *in vitro* 試験では、神経の電位作動性ナトリウム電流又は T 型カルシウム電流に影響を及ぼさなかった。また、GABA 作動性の神経伝達を直接促進しない。一方、レベチラセタムは GABA 及びグリシン作動性電流の負の調節因子の活性を抑え、神経細胞の N 型カルシウム電流を部分的に阻害することが *in vitro* 試験で示された。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプシス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.2 薬力学

<u>QTc間隔への影響</u>

KEPPRA が QTc 間隔延長に及ぼす影響は、健康被験者 52 例を対象に、KEPPRA の投与量を 1000 mg 又は 5000 mg とし、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）及びプラセボ対照を用いた無

作為割付、二重盲検、クロスオーバー試験で評価された。プラセボ調整ベースライン補正最大QTc間隔の90%信頼区間の上限は、10 ms未満であった。したがって、本試験では有意なQTc間隔延長を示す徴候はなかった。

12.3 薬物動態

レベチラセタムを15分間で静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与のC_{max}、C_{min}及び全身曝露量は同等であった。

健康成人被験者、成人てんかん患者、小児てんかん患者、高齢者、並びに腎及び肝機能低下者を対象に、レベチラセタムの薬物動態を検討した。

概要

レベチラセタムは、経口投与後速やかにかつほぼ完全に吸収される。レベチラセタムの注射剤と錠液は生物学的に同等である。レベチラセタムの薬物動態は線形であり、時間に依存せず、個体内変動及び個体間変動は小さい。レベチラセタムは血漿たん白とは顕著な結合を示さず（結合率<10%）、分布容積は細胞内及び細胞外の水分量に近似している。投与量の66%は、未変化体として腎から排泄される。レベチラセタムの主代謝経路（投与量の24%）は、アセトアミド基の酵素的加水分解である。肝チトクロムP450には依存しない。代謝物に薬理活性はなく、腎から排泄される。レベチラセタムの血漿中消失半減期は、各試験を通して約6～8時間であった。高齢者（主に腎クリアランス低下による）及び腎機能障害を有する者では血漿中消失半減期は延長する。

分布

健康被験者17例を対象とした生物学的同等性試験において、レベチラセタム注射剤と経口製剤の同等性が確認された。本試験では、レベチラセタム1500 mgを滅菌した0.9%塩化ナトリウム溶液100 mLで溶解し、15分間静脈内持続投与した。選択した点滴速度では、投与終了時のレベチラセタム血漿中濃度は同じ投与量での経口投与後のt_{max}における血漿中濃度と同様であった。レベチラセタム1500 mgの静脈内持続投与は、レベチラセタム500 mg経口錠3錠と同等であることが示された。レベチラセタム1500 mgを1日2回4日間静脈内投与した後のレベチラセタムの薬物動態プロファイルは時間に依存しないことが示された。定常状態における$AUC_{(0-12)}$は、単回投与後のAUC_{inf}と同様であった。

レベチラセタム及びその主代謝物の血漿中たん白との結合率は10%未満であり、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、カルボン酸代謝物であるucb L057（投与量の24%）の生成は、肝チトクロムP450分子種を介さない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2種類の副代謝物は、2-オキソ-ピロリドン環（投与量の2%）及び5位の2-オキソ-ピロリジン環の開環物（投与量の1%）と同定された。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量、投与経路又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の 66%が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは 0.96 mL/min/kg であり、腎クリアランスは 0.6 mL/min/kg である。排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは 4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの体内からの消失はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する［*用法・用量（2.6）及び特別な集団への投与（8.6）を参照*］。

特別な集団

高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30～74 mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した。1 日 2 回 10 日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ 38%低く、消失半減期は 2.5 時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

・注射剤
49 例の小児患者（生後 1 ヵ月～16 歳未満、体重 3～79 kg）を対象に注射剤の母集団薬物動態解析を実施した。患者はレベチラセタムを 14～60 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回 15 分間静脈内投与された。血漿中濃度とモデルから得られた定常状態の AUC（0-12）は、同用量の内服液を投与した小児患者で得られた曝露量の範囲内であった。

・経口剤
24 例の小児患者（年齢 6～12 歳）を対象に KEPPRA 速放剤を単回投与（20 mg/kg）した後のレベチラセタムの薬物動態を評価した。体重補正したレベチラセタムのみかけのクリアランスは、成人よりも約 40%高かった。

小児患者（年齢 4～12 歳）を対象にKEPPRA速放剤を 20 mg/kg/日、40 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日で反復投与した薬物動態試験を実施した。14 例の小児患者におけるレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）の薬物動態プロファイルを評価した結果、3 用量共にt_{max}は約 1 時間、$t_{1/2}$は 5 時間で、レベチラセタムの吸収は速やかであった。小児患者におけるレベチラセタムの薬物動態は、20～60 mg/kg/日投与において線形であった。また、これら小児患者を対象に他の抗てんかん薬とレベチラセタムの相互作用の可能性についても評価した。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に問題となる影響を及ぼさなかった。しかし、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（例：カルバマゼピン）を併用投与したとき、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。

小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 年未満）に 10%内服液を単回投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与約 1 時間後に観察された。小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）におけるレベチラセタムの消失半減期は成人（7.2 時間）より

も短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）よりも速かった（1.5 mL/min/kg）。

母集団薬物動態解析によると、小児患者において体重はレベチラセタムのクリアランスと有意に相関しており、クリアランス値は体重の増加と共に上昇した。

妊娠

妊娠中は、レベチラセタムの血中濃度が低下する可能性がある。

性別

レベチラセタムの C_{max} とAUCは男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20%高かった。しかし、体重で補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は人種間で同様であった。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr =50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr =30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr <30 mL/min）で 60%低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（CLcr > 80 mL/min）に比べ、70%低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50%が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される［*用法・用量（2.7）を参照*］。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、肝機能正常者の 50%であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

<u>薬物相互作用</u>

代謝過程の相互作用に関する*in vitro*データは、KEPPRAが薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範

囲内で得られるC_{max}値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロムP450分子種、エポキシドヒドラーゼ又はUDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは*in vitro*でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日）は難治てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

バルプロ酸

KEPPRA（1500 mg を 1 日 2 回）は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。 バルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸）との薬物相互作用の可能性については、プラセボ対照比較試験でのレベチラセタムとこれら抗てんかん薬の血清中濃度を評価することにより評価された。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児患者における抗てんかん薬の影響

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大したが、用量調節は推奨しない。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

KEPPRA（500 mg を 1 日 2 回投与）は、0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレルを含有する経口避妊薬の薬物動態又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの動態に影響を及ぼさなかった。このことは、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことを示唆している。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン

KEPPRA（1000 mg を 1 日 2 回投与）は、ジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回連日投与）の薬物動態及び薬力学（心電図）に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン

KEPPRA（1000 mg 1 日 2 回投与）はR及びSワ ル ファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワ ル ファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg 1 日 4 回投与）は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物であるucb L057 のC^{ss}_{max}は、プロベネシドとの併用により約 2 倍となったが、尿中に未変化体で排泄される量は変化しなかった。プロベネシド併用下でucb L057 の腎クリアランスが 60%低下したことは、おそらくucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連している。プロベネシドに及ぼすKEPPRAの影響については検討しなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

<u>がん原性</u>

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量（MRHD）である 3000 mg の 6 倍に相当し、得られた全身曝露量（AUC）は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性は示唆されなかった。マウスにレベチラセタムを 80 週間（最大 960 mg/kg/日）又は 2 年間（最大 4000 mg/kg/日、45 週以降は忍容性により 3000 mg/kg/日に減量）経口投与したとき、腫瘍の増加はみられなかった。マウスでの 2 年間の試験で用いられた最高用量（3000 mg/kg/日）は、体表面積換算で MRHD の 5 倍に相当する。

<u>遺伝毒性</u>

レベチラセタムは Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験において遺伝毒性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 分裂中期染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験において、レベチラセタムは染色体異常を誘発しなかった。レベチラセタムの加水分解生成物でありヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、Ames 試験及び *in vitro* のマウスリンフォーマ試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日［体表面積又は曝露量（AUC）換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍］までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

14 臨床試験

KEPPRA の有効性を検証するすべての有効性試験では経口製剤を用いた。KEPPRA 注射剤の有効性は、KEPPRA 経口剤の試験の結果並びに経口剤と非経口剤でバイオアベイラビリティが同様であったことに基づく［*薬物動態（12.3）を参照*］。

14.1 部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する（二次性全般化の有無を問わない）患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg/日、2000 mg/日又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（2 年以上）、古典的な抗てんかん薬を 2 剤以上服用しており、試験 3 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（1 年以上）、古典的な抗てんかん薬を 1 剤服用していた。試験時、患者は少なくとも 1 剤の一定した抗てんかん薬治療を受けており、最大 2 剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において 4 週間ごとに 2 回以上の部分発作を有する患者を対象とした。

試験 1

試験 1 は、米国の 41 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日（97 例）、KEPPRA 3000 mg/日（101 例）及びプラセボ（95 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。18 週間の治療期間は、6 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50 %以上減少した患者の割合）とした。試験 1 の解析結果を表 10 に示す。

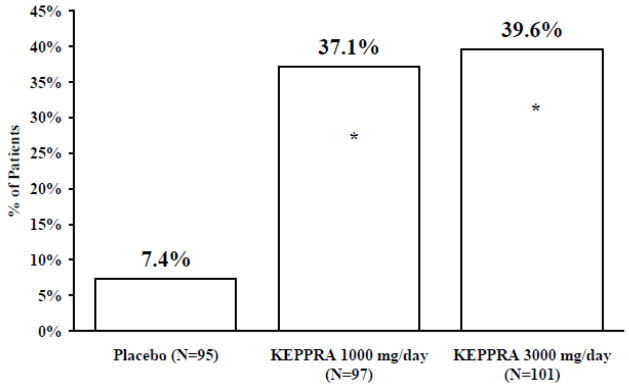
表 10：試験 1 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から50 %以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 1 に示す。

図 1　試験 1 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50 %以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。最大 12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 2 の期間 A の解析結果を表 11 に示す。

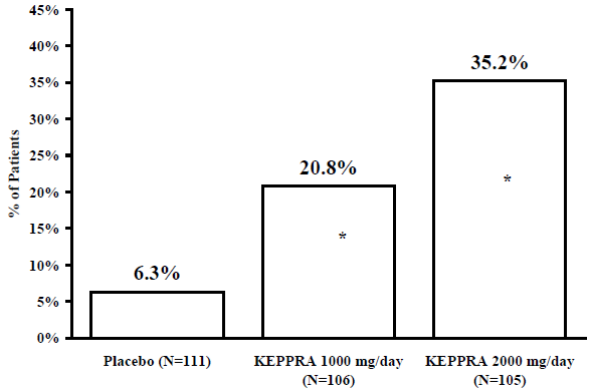
表 11：試験 2 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間 A

	プラセボ (N=111)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)	KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	17.1%*	21.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 2 に示す。

図 2：試験 2 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50 %以上の減少）：期間 A



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポンダーレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日と KEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.02）。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験 3

試験 3 は、欧州の 47 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1 剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180 例）とプラセボ（104 例）を比較検討した。治験薬は 1 日 2 回に分割投与した。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 2 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 3 の解析結果を表 12 に示す。

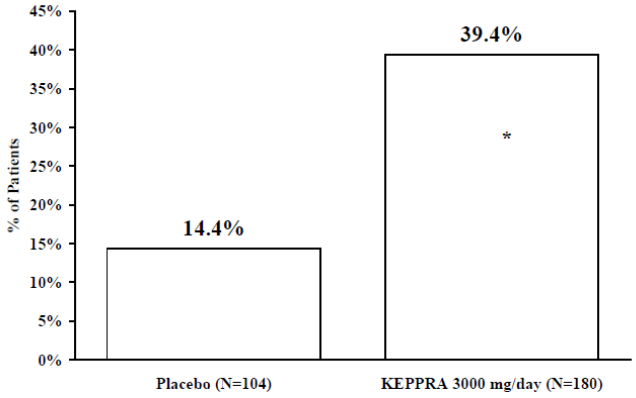
表 12：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	―	23.0%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

4～16 歳の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

試験 4 は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する 4～16 歳の小児患者を対象とした、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、北米の 60 施設で実施された。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間とそれに続く 10 週間の評価期間で構成された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、スクリーニング前の 4 週間に 4 回以上部分発作が認められ、かつ 8 週間の観察期間の 4 週ごとにそれぞれ 4 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。投与は、20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割して開始した。治療期間において、KEPPRA の用量は、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量である 60 mg/kg/日に到達するよう調節した。有効性の主要評価指標は、無作為割付後 14 週間の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 198 例（KEPPRA 群：101 例、プラセボ群：97 例）であった。表 13 に本試験の結果を示す。

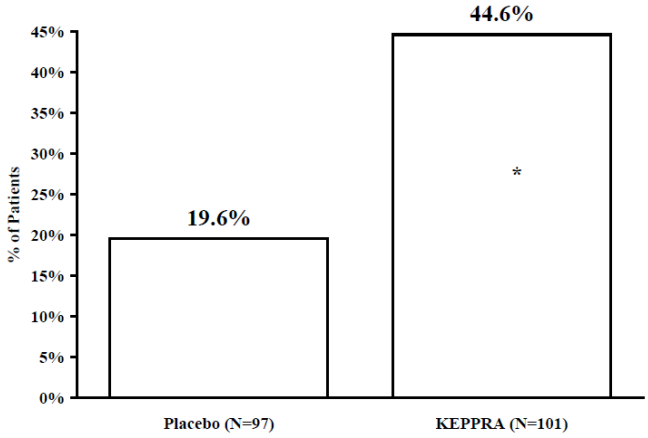
表 13：試験 4 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数減少率の平均値

	プラセボ (N=97)	**KEPPRA (N=101)**
プラセボに対する 部分発作回数減少率	―	26.8%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：試験 4 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

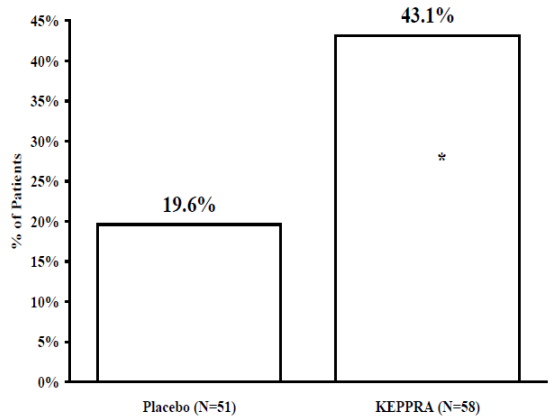


* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

<u>生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性</u>

試験 5 は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、北米、南米及び欧州の 62 施設で実施された。試験 5 は、1 日間の増量期間を含む 5 日間の評価期間とそれに続く 4 日間の維持期間で構成された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、観察期間に実施された 48 時間のビデオ EEG で 2 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。無作為割付は、次のように年齢により層別した：生後 1～6 ヵ月未満（KEPPRA 群：4 例）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（KEPPRA 群：8 例）、1～2 歳未満（KEPPRA 群：20 例）、2～4 歳未満（KEPPRA 群：28 例）。KEPPRA の投与方法は、年齢と体重に応じて次のように決定された：生後 1～6 ヵ月未満の小児では 40 mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児では 50 mg/kg/日を目標用量として割付した。有効性の主要評価指標は、4 日間の維持期間の最後の 2 日間に行われた 48 時間のビデオ EEG を、中央判定委員が盲検下で評価して得られたレスポンダーレート（1 日あたりの平均部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 116 例（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：56 例）であった。合計 109 例の患者を、有効性の解析対象集団にした。試験 5 では、KEPPRA とプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（図 5 を参照）。KEPPRA による治療効果は、全年齢群で一貫していた。

図 5：試験 5 における生後 1 ヵ月～4 歳未満の全被験者のレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

試験 6 はミオクロニー発作を有する 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者を対象にした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、14 ヵ国 37 施設で実施された。1 剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8 週間の観察期間中に 1 日 1 回以上のミオクロニー発作が 8 日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボ（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：60 例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である 3000 mg/日まで 4 週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で 12 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が 1 回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して 50%以上減少した患者の割合とした。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者 113 例の結果を表 14 に示す。組み入れられた 120 例中、113 例が若年ミオクロニーてんかん若しくはその疑いがあると診断された患者であった。試験 6 の結果を表 14 に示す。

表 14：試験 6 における週あたりのミオクロニー発作発現日数のレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	KEPPRA (N=54)
レスポンダーレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3 強直間代発作

6 歳以上の患者における強直間代発作に対する有効性

試験 7 は、強直間代（PGTC）発作を有する 6 歳以上の特発性全般てんかん患者を対象にした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、8 ヵ国 50 施設で実施された。1 又は 2 剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8 週間の併合したベースライン期間において 3 回以上の PGTC 発作（ベースライン前 4 週間に 1 回以上、かつ 4 週間のベースラインに 1 回以

上）が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。本項では、8 週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とした。4 週間かけて、成人の目標用量である 3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）の固定用量で 20 週間（評価期間）投与した。 治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、KEPPRA 群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率とした。本試験は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）患者 164 例（KEPPRA 群：80 例、プラセボ群：84 例）を対象とした。特発性全般てんかんのこれら症候群は、本患者集団でよくみられるものであった。

試験 7 では、プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA 投与患者において、観察期間からの PGTC 発作回数の統計学的に有意な減少が認められた（表 15 参照）。

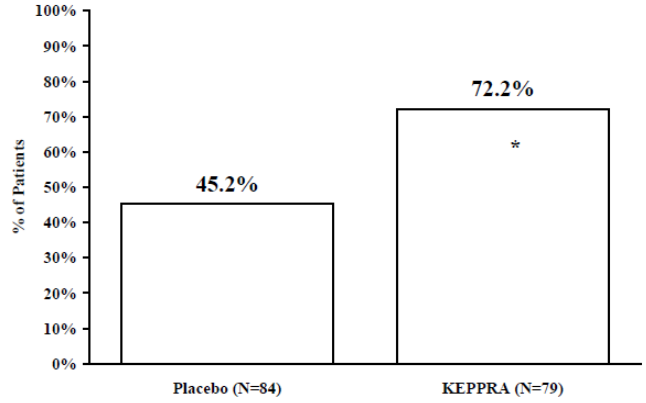
表 15：試験 7 における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	KEPPRA (N=78)
PGTC 発作回数減少率	44.6 %	77.6 %*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの PGTC 発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 6 に示す。

図 6：試験 7 における週あたりの PGTC 発作回数におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16 供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1 供給方法

KEPPRA（レベチラセタム）500 mg/5 mL 注射剤は、無色澄明の滅菌液である。使い切りの 5 mL バイアルで供給され、1 箱に 10 バイアルが詰められている（NDC 50474-002-63）。

16.2 貯法

25℃（77°F）で保管する。15～30℃（59～86°F）の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。

17 患者への説明事項に関する情報

自殺行為及び自殺念慮

患者、介護者、家族には、KEPPRA を含む抗てんかん薬（AEDs）によって自殺念慮や自殺行為のリスクが増加する可能性について説明し、うつ症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮が発現した場合には、注意が必要であることを助言する。患者、介護者、家族には、懸念される行動は直ちに医療従事者に報告するよう助言すること。

精神系の作用及び行動の変化

患者及び介護者に対し、KEPPRA が行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）及び精神症状を引き起こす可能性があることを勧告すること。

自動車の運転や機械操作への影響

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう知らせること。

皮膚の副作用

KEPPRA を投与した患者で、これまでに重篤な皮膚の副作用が起こっていることを患者に伝え、発疹が発現した場合、直ちに医師に連絡するよう指示すること。

妊娠

KEPPRA 投与中に患者が妊娠した場合、又は妊娠する予定がある場合、医療従事者に知らせるよう患者を指導すること。患者が妊娠した場合、「North American Antiepileptic Drug（NAAED）pregnancy registry」への登録を患者に勧めること。この registry では妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している。登録は、患者自身が 1-888-233-2334（通話料無料）に電話して行うことができる［*特別な集団への投与（8.1）を参照*］。

KEPPRA 注射剤の製造販売元
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2015, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

1.6.3 企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）

[redacted]

Company Core Data Sheet

Levetiracetam

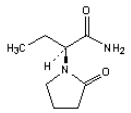
[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

1.7.1　経口剤の同種同効品一覧表

同種同効品として、レベチラセタム（本剤）、ラモトリギン、クロバザム、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、カルバマゼピン、アセチルフェネトライド、エトトイン、プリミドン及びフェニトインを表 1.7.1-1～表 1.7.1-11 に示した。

表 1.7.1-1　同種同効品一覧表（レベチラセタム）

一般的名称	レベチラセタム
販売名	イーケプラ錠 250 mg、イーケプラ錠 500 mg、イーケプラドライシロップ 50%
会社名	ユーシービージャパン株式会社
承認年月日	錠 250 mg・錠 500 mg：2010 年 7 月 23 日、ドライシロップ 50%：2013 年 6 月 28 日
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学名	(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
化学構造式	 分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$、分子量：170.21
剤形・含量	フィルムコート錠（1 錠中 250 mg）、フィルムコート錠（1 錠中 500 mg）、ドライシロップ剤（1 g 中 500 mg）
効能・効果	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	錠 250 mg・錠 500 mg **成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 ドライシロップ 50% **成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg（ドライシロップとして 6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** 1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］ 2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1 日投与量	1000～3000 mg	1000～2000 mg	500～1500 mg	500～1000 mg	500～1000 mg	
通常投与量	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 1 回	250 mg
最高投与量	1 回 1500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 2 回	1 回 750 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 1 回	500 mg

一般的名称	レベチラセタム
	3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。 **3. 副作用** **[部分発作に対する単剤療法]** **成人**：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 71 例のうち、39 例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加（1.4%）、γ-GTP 増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。 **[部分発作に対する併用療法]** **成人**：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 543 例のうち、490 例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 73 例のうち、43 例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。 **[強直間代発作に対する併用療法]** **成人**：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例 218 例（日本人 39 例を含む）のうち、46 例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 13 例のうち、6 例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図 QT 延長（15.4%）であった。 **(1) 重大な副作用** **1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明*） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **2) 薬剤性過敏症症候群**（頻度不明*） 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 **3) 重篤な血液障害**（頻度不明*） 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **4) 肝不全、肝炎**（頻度不明*） 肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称：レベチラセタム

5）膵炎（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）攻撃性、自殺企図（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7）横紋筋融解症（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

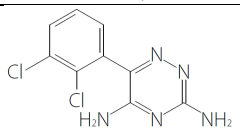
*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

一般的名称	レベチラセタム
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］ **6. 小児等への投与** (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。 **7. 過量投与** **(1) 症状** 外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。 **(2) 処置** 必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照） **8. 適用上の注意** 錠250 mg・錠500 mg **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **9. その他の注意** (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6–3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。 また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。
添付文書の作成年月	－
備考	－

表 1.7.1-2　同種同効品一覧表（ラモトリギン）

一般的名称	ラモトリギン
販売名	ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2008 年 10 月 16 日
再審査年月日	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
化学構造式	 分子式：$C_9H_7Cl_2N_5$、分子量：256.09
剤形・含量	チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 2 mg）、チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 5 mg）、 チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 25 mg）、チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 100 mg）
効能・効果	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 **【効能・効果に関連する使用上の注意】** 1. 定型欠神発作に用いる場合： 15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 2. 双極性障害に用いる場合： 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
用法・用量	**てんかん患者に用いる場合**： **成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）**： **（1）単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）**： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。 **（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合**： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 **（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注1)]： **（3）－i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)] **を併用する場合**： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 **（3）－ii）（3）－i）以外の薬剤**[注3)] **を併用する場合**： 単剤療法の場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：てんかん患者に用いる場合（成人）＞

	併用療法			（1）単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
本剤と併用する薬剤の種類	（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25 mgを隔日投与	50 mg/日（1日1回投与）	25 mg/日（1日1回投与）	
3・4週目	25 mg/日（1日1回投与）	100 mg/日（1日2回に分割して投与）	50mg/日（1日1回投与）	
5週目以降	1～2週間毎に25～50 mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100 mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200 mg/日（1日2回に分割して投与）	200～400 mg/日（1日2回に分割して投与）	100～200mg/日（最大400mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態8.」の項参照）

小児（ラミクタール錠小児用2 mg、ラミクタール錠小児用5 mg、ラミクタール錠25 mg、ラミクタール錠100 mg）：

（1）単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3 mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合は1日1～5 mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用していない場合は1日1～3 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mgまでとする。

（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]：

（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mgまでとする。

（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：てんかん患者に用いる場合（小児）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				（1）単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用しない場合	（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	0.15 mg/kg/日（1日1回投与）	0.15 mg/kg/日（1日1回投与）	0.6 mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.15 mg/kg/日（1日1回投与）	0.3 mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
3・4週目	0.3 mg/kg/日（1日1回投与）	0.3 mg/kg/日（1日1回投与）	1.2 mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.3 mg/kg/日（1日1回投与）	0.6 mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6 mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	5～15 mg/kg/日（最大400 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～10 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6 mg/kg/日ずつ）

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8.」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態 8.」の項参照）

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

（1）単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]：

（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			（1）単剤療法の場合
	（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25 mgを隔日投与	50 mg/日 （1日1回投与）	25 mg/日 （1日1回投与）	
3・4週目	25 mg/日 （1日1回投与）	100 mg/日 （1日2回に分割して投与）	50 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目	50 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	200 mg/日 （1日2回に分割して投与）	100 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100 mg/日 （最大200 mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大50 mg/日ずつ）	6週目 300 mg/日 7週目以降 300～400 mg/日 （最大400 mg/日） （1日2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mg/日ずつ）	200 mg/日 （最大400 mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mg/日ずつ）	

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8. 」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム「薬物動態 8. 」の項参照）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

（1）発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

（2）併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

1）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）

2）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム

（3）本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（（1）参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

（4）本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。［定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。］

（5）小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2 mgの範囲内であった場合は2 mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1 mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

（6）本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

（7）経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

（8）肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

一般的名称	ラモトリギン
警告	本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 1. 用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。 （1） 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。 （2） 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。 2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。 発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等 3. 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。 4. 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］ (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］ (3) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） (4) 腎不全患者［腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。］（「薬物動態」の項参照） (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者［重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。 (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

一般的名称	ラモトリギン

3. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1）本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。 2）レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1）肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2）機序不明

4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例（15.4%）、頭痛 2 例（3.1%）、めまい 2 例（3.1%）、胃腸障害 2 例（3.1%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 20 例中 7 例（35.0%）に副作用が発現した。その内訳は、発疹 5 例（25.0%）、肝機能検査値異常 1 例（5.0%）、頭痛 1 例（5.0%）であった（承認時）。

一般的名称	ラモトリギン

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：
成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例（39.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例（15.2%）、傾眠 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：
承認時までの成人を対象とした第 II/III 相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例（34.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾眠 8 例（3.7%）等であった。
また、第 II/III 相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例（20.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注)]）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。
2) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明[注)]）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。
3) 再生不良性貧血（頻度不明[注)]）、汎血球減少（頻度不明[注)]）、無顆粒球症（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

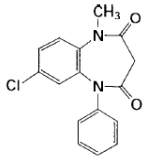
注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般的名称	ラモトリギン
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。 2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。 3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。 (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある。］ **7. 小児等への投与** てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。 また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。） **8. 過量投与** **徴候、症状**：過量投与（用量上限の10～20倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。 **処置**：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。 **9. 適用上の注意** (1) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ (2) **服用時**：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。 **10. その他の注意** (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6−3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。
添付文書の作成年月	2015年9月改訂
備考	−

表 1.7.1-3　同種同効品一覧表（クロバザム）

一般的名称	クロバザム
販売名	マイスタン錠 5 mg、マイスタン錠 10 mg、マイスタン細粒 1%
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	錠 5 mg・錠 10 mg：2000 年 3 月 10 日、細粒 1%：2003 年 2 月 14 日 （参考；旧販売名　細粒：2000 年 3 月 10 日）
再審査年月日	2009 年 3 月 30 日
規制区分	向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品
化学名	7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1, 5-benzodiazepine-2, 4(3*H*, 5*H*)-dione
化学構造式	 分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$、分子量：300.74
剤形・含量	素錠（1 錠中 5 mg）、素錠（1 錠中 10 mg）、散剤（1g 中 10 mg）
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作
用法・用量	通常、成人にはクロバザムとして 1 日 10 mg の経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は 1 日 10～30 mg を 1～3 回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する（最高 1 日量は 40 mg までとする）。 小児に対しては、通常クロバザムとして 1 日 0.2 mg/kg の経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は 1 日 0.2～0.8 mg/kg を 1～3 回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する（最高 1 日量は 1.0 mg/kg までとする）。 **【用法・用量に関連する使用上の注意】** 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔本剤単独での使用経験が少ない。〕
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕 (3) 重症筋無力症の患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心障害のある患者〔心障害が悪化するおそれがある。〕 (2) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。「薬物動態」の項参照〕 (3) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれる。〕 (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (5) 衰弱患者〔作用が強くあらわれる。〕 (6) 呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制作用が増強されることがある。「副作用」の項参照〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増すること。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (3) 本剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。 (4) 長期投与により抗けいれん作用の減弱が認められることがあるので、耐性の発現に十分注意すること。 (5) 本剤の投与に際しては、併用抗てんかん薬との相互作用に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕 (6) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (8) 特に小児や高齢者で、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 **3. 相互作用** 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の代謝物 N-脱メチルクロバザムは主として CYP2C19 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

一般的名称	クロバザム

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢抑制薬 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 モノアミン酸化酵素阻害剤等	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール	併用により本剤の血中濃度の上昇がみられ、相互に作用が増強したとの報告がある。	中枢神経抑制作用による。
フェニトイン	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇させることがあるので、眼振等が認められた場合には、フェニトインを減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、フェニトインが CYP3A4 を誘導することによると考えられる。フェニトインの血中濃度上昇の機序は不明である。
フェノバルビタール カルバマゼピン	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することによると考えられる。これらの薬剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
バルプロ酸	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、バルプロ酸の血中濃度を上昇させることがある。	バルプロ酸により、本剤の血漿蛋白結合率が低下することによると考えられる。バルプロ酸の血中濃度上昇の機序は不明である。
スチリペントール	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	スチリペントールが CYP3A4 及び CYP2C19 を阻害することによると考えられる。
シメチジン	併用により本剤の血中消失半減期が遅延し、AUC が増大することがある。	シメチジンが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害することによると考えられる。
CYP3A4 を阻害する薬剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤が CYP3A4 による薬物代謝を抑制し、本剤の血中濃度が上昇することが予測される。
主に CYP3A4 によって代謝される薬剤	主に CYP3A4 によって代謝される薬剤及び本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	本剤は in vitro 試験で主に CYP3A4 で代謝され、これらの薬剤との間で互いに代謝を競合的に阻害することが予測される。
CYP2C19 を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤が CYP2C19 による薬物代謝を阻害することによると考えられる。
主に CYP2D6 によって代謝される薬剤 デキストロメトルファン等	併用によりデキストロメトルファンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	本剤の CYP2D6 阻害作用によると考えられる。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では 350 例中、副作用発現例数は 171 例（48.9%）、のべ 287 件であった。主な副作用は、眠気 135 件（38.6%）、ふらつき・めまい 38 件（10.9%）、唾液増加 9 件（2.6%）、複視 8 件（2.3%）、食欲不振 7 件（2.0%）等であった。（承認時）

市販後の使用成績調査・特別調査では 2,060 例中、副作用発現例数は 378 例（18.3%）であった。主な副作用は、眠気・傾眠 167 件（8.1%）、AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP･ALP の上昇等の肝機能検査値異常 70 件（3.4%）、ふらつき・めまい 64 件（3.1%）、唾液分泌過多 15 件（0.7%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) 依存性（頻度不明）

大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2) 呼吸抑制（0.5%未満）

呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

一般的名称	クロバザム

3）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis： TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気・傾眠	ふらつき・めまい、構音障害、無気力、不機嫌、失調、ぼんやり感、情動不安、焦燥、筋緊張低下、行動異常、多動、精神活動減退、易刺激性、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下、意識障害、振戦、不随意運動	頭重感、酩酊感、想起力低下、軽躁状態、幻覚、不穏、攻撃性	妄想
眼		複視、眼振	眼のかすみ、眼痛	
呼吸器(注1)		喀痰増加、気道分泌過多	喘鳴	
消化器		唾液分泌過多(注1)、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘、胃腸障害	胃部不快感、下痢、嚥下障害(注1)、腹痛	
血液		白血球減少、好酸球の増加、血小板減少		
肝臓		AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・ALP の上昇等の肝機能検査値異常		
腎臓			BUN の上昇、クレアチニンの上昇	
皮膚		発疹	かゆみ、湿疹	
その他		倦怠感、脱力感、体重増加、疲労感、尿失禁、転倒(注2)	胸痛、肩の重圧感、心窩部痛、浮腫、脱毛、発熱	尿閉、女性化乳房

注 1：「重要な基本的注意」の項参照。
注 2：眠気、ふらつき・めまい、失調、意識障害等から転倒することがあるので注意すること。

5. 高齢者への投与
(1) 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔高齢者では、本剤の消失半減期の延長が報告されている。「薬物動態」の項参照〕
(2) 高齢者では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

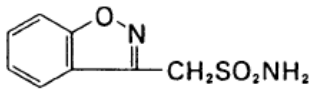
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に、奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。
2) ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。
(2) 本剤を妊娠動物へ投与した試験において、胎児死亡及び死産が認められている。
(3) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤はヒト母乳中に移行することが報告されており、また、他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で新生児の黄疸を増強する可能性があること及び新生児に無呼吸、嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。〕

7. 小児等への投与
(1) 新生児、乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕
(2) 小児等では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8. 過量投与
(1) **症状**　嗜眠、錯乱、失調、呼吸抑制、血圧低下、昏睡等があらわれることがある。
処置　呼吸、脈拍、血圧等を監視しながら、胃洗浄、補液投与等の適切な処置を行うこと。
強制利尿又は血液透析は無効である。
(2) 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

一般的名称	クロバザム
	(3) 他のベンゾジアゼピン系薬剤（クロナゼパム）を長期間投与されているてんかん患者に、フルマゼニルを投与してけいれん発作を誘発したとの報告がある。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**　PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 **10. その他の注意** (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2) 他のベンゾジアゼピン系薬剤（クロナゼパム）で混合発作のある患者に投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、レンノックス症候群の患者に投与するとinduced microseizures（睡眠中の多呼吸発作等）を誘発することが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (3) 他のベンゾジアゼピン系薬剤（クロナゼパム）で精神障害を合併している患者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。 (4) ラットに本剤を24ヵ月間投与したがん原性試験において、雄100 mg/kg/日投与で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生増加が認められたとの報告がある。 (5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2014年11月改訂
備考	－

表 1.7.1-4　同種同効品一覧表（ゾニサミド）

一般的名称	ゾニサミド
販売名	エクセグラン錠 100 mg、エクセグラン散 20%
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	錠 100 mg：1989 年 3 月 31 日、散 20%：2004 年 1 月 19 日 （参考；旧販売名　散：1989 年 3 月 31 日）
再審査年月日	1998 年 3 月 12 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	1, 2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide
化学構造式	 分子式：$C_8H_8N_2O_3S$、分子量：212.23
剤形・含量	フィルムコート錠（1 錠中 100 mg）、散剤（1 g 中 200 mg）
効能・効果	部分てんかん及び全般てんかんの下記発作型 部分発作 　単純部分発作〔焦点発作（ジャクソン型を含む）、自律神経発作、精神運動発作〕 　複雑部分発作〔精神運動発作、焦点発作〕 　二次性全般化強直間代けいれん〔強直間代発作（大発作）〕 全般発作 　強直間代発作〔強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）〕 　強直発作〔全般けいれん発作〕 　非定型欠神発作〔異型小発作〕 混合発作〔混合発作〕
用法・用量	ゾニサミドとして、通常、成人は最初 1 日 100～200 mg を 1～3 回に分割経口投与する。以後 1～2 週ごとに増量して通常 1 日量 200～400 mg まで漸増し、1～3 回に分割経口投与する。 なお、最高 1 日量は 600 mg までとする。 小児に対しては、通常、最初 1 日 2～4 mg/kg を 1～3 回に分割経口投与する。以後 1～2 週ごとに増量して通常 1 日量 4～8 mg/kg まで漸増し、1～3 回に分割経口投与する。 なお、最高 1 日量は 12 mg/kg までとする。 **【用法・用量に関連する使用上の注意】** ゾニサミドをパーキンソン病（本剤の承認外効能・効果）の治療目的で投与する場合には、パーキンソン病の効能・効果を有する製剤（トレリーフ）を用法・用量どおりに投与すること。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 2. **重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4) 用量調整をより適切に行うためには本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。 (5) 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、減量又は中止など適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕 (6) 投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (7) 投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕 3. **相互作用** 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 　フェニトイン 　カルバマゼピン 　フェノバルビタール 　バルプロ酸等	併用中の他の抗てんかん剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。

一般的名称	ゾニサミド		
	フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
	三環系抗うつ剤 　アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 　マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリン（パーキンソン病治療薬）において、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。

4. 副作用

＜てんかんの場合＞

承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例（24.7%）に副作用がみられた。主なものは眠気（11.7%）、食欲不振（4.9%）、γ-GTP・ALP・ALT（GPT）・AST（GOT）の上昇等（2.1%）、無気力・自発性低下（3.8%）、運動失調（3.0%）、悪心・嘔吐（2.7%）、倦怠・脱力感（2.2%）、精神活動緩慢化（2.1%）等であった。（再審査終了時）

＜パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞

用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気（8.4%）、食欲不振（6.7%）、ジスキネジア（5.7%）、悪心（4.8%）、幻覚（4.4%）、気力低下（4.2%）等であった。（用量追加承認時）

特定使用成績調査 542 例中 62 例(11.4%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき（2.4%）、幻覚（1.7%）、ジスキネジア（1.5%）等であった。（再審査終了時）

(1) **重大な副作用**

1) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（頻度不明）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) **過敏症症候群**（頻度不明）
初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **急性腎不全**（頻度不明）
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺炎**（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明）
AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **横紋筋融解症**（0.1%未満[注1)]）
観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

8) **腎・尿路結石**（0.1%未満[注1)]）
観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **発汗減少に伴う熱中症**（頻度不明）
発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、減量又は中止し、体冷却など適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕

10) **悪性症候群**（1%未満[注1)]）
投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

11) **幻覚**（1%以上[注1)]）、**妄想**（1%未満[注1)]）、**錯乱**（1%未満[注1)]）、**せん妄**（0.1%未満[注1)]）**等の精神症状**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1）パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）に使用した場合の頻度

一般的名称	ゾニサミド

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

＜てんかんの場合＞

分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注2)]	発疹、瘙痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、記銘・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、 感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注 2）異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＜パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞

分類	1%以上	1%未満
過敏症[注3)]		発疹、湿疹、瘙痒感
精神神経系	眠気（5%以上）、ジスキネジア[注3)]、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感、感覚異常、行動異常、自殺企図
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振、悪心、口渇、胃不快感、便秘	胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害、胃潰瘍
血液		白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、貧血、白血球増加、血小板減少、顆粒球減少、好酸球増多
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性
その他	体重減少、立ちくらみ、CK（CPK）上昇、浮腫、倦怠感	脱力感、発熱、視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少、気管支炎、脱毛

注 3）異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。〕

なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

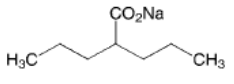
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中に本剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

一般的名称	ゾニサミド
	7. 小児等への投与 (1) 1歳未満の乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 (2) 発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 **8. 過量投与** **症状**　昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。 **処置**　特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入など適切な処置を行うこと。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**　PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 **10. その他の注意** (1) ゾニサミド製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。 (3) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験における本剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。 **＜パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞** (4) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、ゾニサミド製剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の発現割合は0.24%（2/842例）であった。
添付文書の作成年月	2015年1月改訂
備考	－

表 1.7.1-5　同種同効品一覧表（バルプロ酸ナトリウム）

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム
販売名	デパケン錠 100 mg、デパケン錠 200 mg、デパケン R 錠 100 mg、デパケン R 錠 200 mg、デパケン細粒 20%、デパケン細粒 40%、デパケンシロップ 5%
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	錠 100 mg・錠 200 mg：2012 年 8 月 3 日、R 錠 100 mg・R 錠 200 mg：2012 年 8 月 3 日、細粒 20%・細粒 40%：2005 年 11 月 30 日、シロップ 5%：2007 年 8 月 27 日 （参考；旧販売名　錠 100：1981 年 1 月 14 日、錠：1974 年 5 月 24 日、R 錠 100・R 錠 200：1990 年 9 月 28 日、細粒 200：1986 年 4 月 17 日、細粒 400：1984 年 2 月 7 日、シロップ：1974 年 5 月 24 日）
再審査年月日	1996 年 12 月 12 日（R 錠 100 mg・R 錠 200 mg） ［再評価年月日：1989 年 12 月 20 日（錠 100 mg、錠 200 mg、細粒 20%、細粒 40%、シロップ 5%）］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	Monosodium 2-propylpentanoate
化学構造式	 分子式：$C_8H_{15}NaO_2$、分子量：166.19
剤形・含量	フィルムコーティング錠（1 錠中 100 mg）、フィルムコーティング錠（1 錠中 200 mg）、糖衣錠（1 錠中 100 mg）、糖衣錠（1 錠中 200 mg）、細粒（1 g 中 200 mg）、細粒（1 g 中 400 mg）、シロップ（1 mL 中 50 mg）
効能・効果	1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制 **【効能・効果に関連する使用上の注意】** **［片頭痛発作の発症抑制］** 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。
用法・用量	1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40% 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200 mg を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 R 錠 100 mg・200 mg 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200 mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 シロップ 5% 通常 1 日量 8～24 mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200 mg）を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 3. 片頭痛発作の発症抑制 錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40% 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1,000 mg を超えないこと。 R 錠 100 mg・200 mg 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1,000 mg を超えないこと。 シロップ 5% 通常 1 日量 8～16 mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg）を 1 日 2～ 3 回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 20 mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000 mg）を超えないこと。
警告	－
禁忌	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1）重篤な肝障害のある患者［肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。］ 2）本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。［「相互作用」の項参照］ 3）尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］ **原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）肝機能障害又はその既往歴のある患者［肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。］ 2）薬物過敏症の既往歴のある患者 3）自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 4）以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者［重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。］ （1）原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者 （2）尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム

2. 重要な基本的注意

1）本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2）てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

3）片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

4）片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

5）重篤な肝障害（投与初期 6 ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6）連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。

7）尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。

8）眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

R 錠 100 mg・200 mg

9）本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性があるので注意すること。

10）他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

1）併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン（カルベニン） メロペネム水和物（メロペン） イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム（チエナム） ビアペネム（オメガシン） ドリペネム水和物（フィニバックス） テビペネム ピボキシル（オラペネム）	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。

一般的名称：バルプロ酸ナトリウム

ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40%、シロップ 5%

錠（200 mg）、シロップによる承認時及び 1977 年 12 月までの副作用頻度調査において、10,563 例中、副作用の発現例は 1,529 例（発現率 14.5%）で、2,141 件であった。

主な副作用は傾眠 582 件（5.5%）、失調・ふらつき 383 件（3.6%）、嘔気・悪心・嘔吐 274 件（2.6%）、食欲不振 182 件（1.7%）、胃腸障害 157 件（1.5%）、全身倦怠感 73 件（0.7%）等であった。

R 錠 100 mg・200 mg

承認時及び使用成績調査において、3,919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 254 例（発現率 6.5%）で、341 件であった。

主な副作用は高アンモニア血症 35 件（0.9%）、傾眠・眠気 34 件（0.9%）、悪心・嘔吐 29 件（0.7%）、Al-P 上昇 14 件（0.4%）、白血球減少・好中球減少 17 件（0.4%）、血小板減少 11 件（0.3%）、好酸球増多 11 件（0.3%）、体重増加・肥満 11 件（0.3%）、失調 10 件（0.3%）等であった。（再審査終了時）

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第 4 号・医薬審第 104 号）」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1）重大な副作用

(1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 急性膵炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 間質性腎炎、ファンコニー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(8) 脳の萎縮、認知症様症状（健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等）、パーキンソン様症状（静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが 1～2 ヵ月で回復している。

(9) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40%、シロップ 5%

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム

精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、 抑うつ
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
肝臓				AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常（月経不順、無月経）、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁、多嚢胞性卵巣、カルニチン減少

注）「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

R 錠 100 mg・200 mg

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常（月経不順､無月経）、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少

注）「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

1）本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2）てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3）片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。］

2）妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。［他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。］

3）妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。

4）妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。

5）海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数（IQ）［平均値（95%信頼区間）］を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ［98（95 - 102）］は、ラモトリギン［108（105 - 111）］、フェニトイン［109（105 - 113）］、カルバマゼピン［106（103 - 109）］を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日（本研究における中央値）未満の場合は［104（99 - 109）］、1,000mg/日を超える場合は［94（90 - 99）］であった。

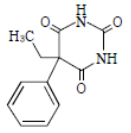
6）海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児 508 例は、本剤を投与されていない母親からの出生児 655,107 例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある［調整ハザード比：2.9（95%信頼区間：1.7 - 4.9）］。

7）動物実験（マウス）で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。

8）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することがある。］

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム
	7. 小児等への投与 1）低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 2）片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。 **8. 過量投与** **症状**：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。 R 錠 100 mg・200 mg 徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。 **処置**：意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。 **9. 適用上の注意** 錠 100 mg・200 mg **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ R 錠 100 mg・200 mg 1）本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。 2）本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。 3）**薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6–3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2014 年 11 月改訂
備考	－

表 1.7.1-6　同種同効品一覧表（フェノバルビタール）

一般的名称	フェノバルビタール
販売名	フェノバール原末、フェノバール散 10%、フェノバール錠 30 mg、フェノバールエリキシル 0.4%
会社名	藤永製薬株式会社
承認年月日	原末：2009 年 6 月 26 日、散 10%：2002 年 1 月 22 日、錠 30 mg：1976 年 12 月 24 日、エリキシル 0.4%：2006 年 1 月 30 日 （参考；旧販売名　末：1985 年 7 月 19 日、10 倍散：1985 年 7 月 19 日、エリキシル：1955 年 7 月 8 日）
再審査年月日	［再評価年月日：1997 年 6 月 5 日］
規制区分	劇薬、向精神薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品
化学名	5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2, 4, 6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-trione
化学構造式	 分子式：$C_{12}H_{12}N_2O_3$、分子量：232.24
剤形・含量	散剤（原末）、散剤（1 g 中 100 mg）、素錠（1 錠中 30 mg）、エリキシル剤（1 mL 中 4 mg）
効能・効果	不眠症 不安緊張状態の鎮静 てんかんのけいれん発作 　強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、 　焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作
用法・用量	フェノバルビタールとして、通常成人 1 日 30～200 mg を 1～4 回に分割経口投与する。 不眠症の場合は、フェノバルビタールとして、通常成人 1 回 30～200 mg を就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 **【用法及び用量に関連する使用上の注意】** 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 〔共通（原末、散、錠、エリキシル）〕 (1) 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者 (2) 急性間欠性ポルフィリン症の患者［ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。］ (3) ボリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 〔エリキシル〕 (4) ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者［呼吸抑制を起こすことがある。］ (3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者［本剤の作用が強くあらわれることがある。］ (4) 心障害のある患者［血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。］ (5) 肝障害、腎障害のある患者［これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。］ (6) 薬物過敏症の患者 (7) アルコール中毒のある患者［中枢抑制作用が増強される。］ (8) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者［精神依存及び身体依存を示すことがある。］ (9) 重篤な神経症の患者［依存を示すおそれがある。］ (10) 甲状腺機能低下症の患者［甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 　なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 **3. 相互作用** 本剤は、薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。 **(1) 併用禁忌（併用しないこと）** 〔共通（原末、散、錠、エリキシル）〕

一般的名称　フェノバルビタール

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール（ブイフェンド） タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） リルピビリン（エジュラント、コムプレラ配合錠） アスナプレビル（スンベプラ） ダクラタスビル（ダクルインザ） バニプレビル（バニヘップ） マシテンタン（オプスミット）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。

〔エリキシル〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム（ノックビン） シアナミド（シアナマイド） プロカルバジン塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等）を起こすおそれがある。	エリキシル剤はエタノールを含有しているため。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

〔共通（原末、散、錠、エリキシル）〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
MAO阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸 スチリペントール	(1) 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1) 本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2) クロバザムの血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用による。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

一般的名称	フェノバルビタール		
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア）、シルデナフィル、バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること注)。	
	アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある注)。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	ルフィナミド		機序不明
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
	利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミン D の不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
	注）本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。		

一般的名称	フェノバルビタール

〔エリキシル〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩等 メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等）を起こすおそれがある。	エリキシル剤はエタノールを含有しているため。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

1) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）**：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) **過敏症症候群**：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **依存性**：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4) **顆粒球減少、血小板減少**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **肝機能障害**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **呼吸抑制**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明
過敏症[注1)]	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液[注2)]	血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓[注3)]	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓[注4)]	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、アステリキシス（asterixis）、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
消化器	食欲不振
骨・歯	クル病[注5)]、骨軟化症[注5)]、歯牙の形成不全[注5)]、低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T_4 値等）の異常
その他	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿[注4)]、発熱

注 1：投与を中止すること。
注 2：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 3：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 4：連用によりあらわれることがある。
注 5：連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕（「重要な基本的注意」の項参照）。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。

(2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

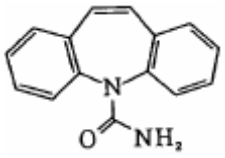
(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。

(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

(5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること［ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。］。

一般的名称	フェノバルビタール
	7. 過量投与 (1) **症状**：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45 μg/mL 以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。 (2) **処置**：呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。 **8. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）。 **9. その他の注意** (1) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25 mg/kg、マウス：75 mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。 (2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。 (3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6−3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2015 年 10 月改訂
備考	－

表 1.7.1-7　同種同効品一覧表（カルバマゼピン）

一般的名称	カルバマゼピン
販売名	テグレトール錠 100 mg、テグレトール錠 200 mg、テグレトール細粒 50%
会社名	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	錠 100 mg・錠 200 mg：1991 年 10 月 23 日、細粒 50%：2003 年 11 月 25 日 （参考；旧販売名　錠：1965 年 3 月 15 日［藤沢薬品工業］・1979 年 6 月 14 日［日本チバガイギー］、 細粒：1967 年 3 月 15 日［藤沢薬品工業］・1978 年 10 月 12 日［日本チバガイギー］）
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学名	5*H*-Dibenz[b,*f*]azepine-5-carboxamide
化学構造式	 分子式：$C_{15}H_{12}N_2O$、分子量：236.27
剤形・含量	素錠（1 錠中 100 mg）、素錠（1 錠中 200 mg）、細粒（1 g 中 500 mg）
効能・効果	1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作） 2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態 3. 三叉神経痛
用法・用量	1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作）の場合 カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常 1 日 600 mg）徐々に増量する。症状により 1 日 1,200 mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて、通常 1 日 100～600 mg を分割経口投与する。 2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合 カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常 1 日 600 mg）徐々に増量する。症状により 1 日 1,200 mg まで増量することができる。 3. 三叉神経痛の場合 カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg からはじめ、通常 1 日 600 mg までを分割経口投与するが、症状により 1 日 800 mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて適宜減量する。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 1. 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な血液障害のある患者〔副作用として血液障害が報告されており、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕 3. 第 II 度以上の房室ブロック、高度の徐脈（50 拍/分未満）のある患者〔刺激伝導を抑制し、更に高度の房室ブロックを起こすことがある。〕 4. ボリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルピビリンを投与中の患者〔これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項参照） 5. ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心不全、心筋梗塞等の心疾患又は第 I 度の房室ブロックのある患者〔刺激伝導を抑制し心機能を悪化させることがある。〕 (2) 排尿困難又は眼圧亢進等のある患者〔抗コリン作用を有するため症状を悪化させることがある。〕 (3) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (4) 肝障害、腎障害のある患者〔このような患者では代謝・排泄機能が低下しているため、血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺ホルモン濃度を低下させるとの報告がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4) 統合失調症の興奮状態への使用に際しては、抗精神病薬で十分な効果が認められない場合に使用すること。 (5) 抗てんかん剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがある。混合発作型あるいは本剤が無効とされている小発作（欠神発作、非定型欠神発作、脱力発作、ミオクロニー発作）の患者に本剤を投与する場合には状態に注意し、発作が悪化あるいは誘発された場合には本剤の投与を徐々に減量し中止すること。

一般的名称：カルバマゼピン

(6) 眠気、悪心・嘔吐、めまい、複視、運動失調等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。特に投与開始初期にみられることが多いため、低用量より投与を開始することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に本剤の主たる代謝酵素はチトクローム P450 3A4 であり、またチトクローム P450 3A4 をはじめとする代謝酵素を誘導するので、これらの活性に影響を与える又はこれらにより代謝される薬剤と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度の測定や臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。
また、カルバマゼピンの主たる代謝物であるカルバマゼピン-10、11-エポキシドの代謝に関与する酵素はエポキシド加水分解酵素であり、この酵素を阻害する薬剤と併用する場合には、カルバマゼピン-10、11-エポキシドの血中濃度が上昇するおそれがあるため、可能な限り臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルピビリン （エジュラント）	これらの薬剤の血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤	相互に作用が増強されるおそれがある。	三環系抗うつ剤と MAO 阻害剤の相互作用が報告されており、本剤は三環系抗うつ剤と構造が類似しているため同様の症状が起こる可能性がある。
炭酸リチウム	精神神経系症状（錯乱、粗大振戦、失見当識等）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
メトクロプラミド	神経症状（歩行障害、運動失調、眼振、複視、下肢反射亢進）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
アルコール	相互に作用が増強されるおそれがある。過度のアルコール摂取は避ける。	共に中枢神経抑制作用を有するため。
中枢神経抑制剤 ハロペリドール チオリダジン	相互に作用が増強されることがある。	
利尿剤（ナトリウム喪失性）	低ナトリウム血症・SIADH があらわれることがある。ナトリウム喪失性以外の利尿剤の使用を考慮する。	共に血清中のナトリウムを低下させることがある。
イソニアジド	イソニアジドの肝毒性を増強することがある。また、本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、めまい等）があらわれることがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりイソニアジドの代謝が亢進し、肝毒性を有するイソニアジド代謝物の生成が促進される。また、イソニアジドが本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
フルボキサミン ベラパミル ジルチアゼム シメチジン オメプラゾール ダナゾール ビカルタミド キヌプリスチン・ダルホプリスチン マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 リトナビル ダルナビル	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、めまい等）があらわれることがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。

一般的名称	カルバマゼピン		
	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等 シプロフロキサシン		
	アセタゾラミド		機序は不明である。
	クエチアピン	クエチアピンの血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりクエチアピンの代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、クエチアピンが本剤の代謝物の代謝を阻害し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。
	イトラコナゾール テラプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。また、本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
	クロバザム パロキセチン		本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。本剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
	フェノバルビタール リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する。
	フェニトイン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇又は低下させることがある。	両剤とも代謝酵素誘導作用を有するため、相互に代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、代謝競合により、フェニトインの代謝が阻害されて、フェニトインの血中濃度が上昇することがある。
	バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度を低下させることがある。また、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇又は本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりバルプロ酸の代謝が促進される。また、バルプロ酸は本剤の代謝物の代謝を阻害する。バルプロ酸との併用により本剤の血中濃度が上昇又は低下したとの報告があるが、機序は不明である。
	プリミドン	相互に血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	両剤の代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。また、プリミドンが本剤の代謝物の代謝を阻害し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。
	エファビレンツ	相互に血中濃度が低下することがある。	両剤の代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。
	テオフィリン アミノフィリン		本剤による代謝酵素誘導作用によりテオフィリンの代謝が促進される。また、併用により本剤の血中濃度が減少し、半減期が減少したとの報告がある。
	抗不安・睡眠導入剤 アルプラゾラム ミダゾラム 抗てんかん剤 ゾニサミド クロナゼパム エトスクシミド トピラマート トラマドール ブプレノルフィン ブチロフェノン系精神神経用剤 ハロペリドール等 三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン ノルトリプチリン 等 トラゾドン ミアンセリン セルトラリン ミルタザピン 精神神経用剤	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

一般的名称	カルバマゼピン		
	オランザピン アリピプラゾール リスペリドン ブロナンセリン クロザピン パリペリドン ドネペジル フレカイニド エレトリプタン ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン フェロジピン ニルバジピン等 オンダンセトロン 副腎皮質ホルモン剤 プレドニゾロン デキサメタゾン等 黄体・卵胞ホルモン剤 ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 ワルファリン 免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス エベロリムス 抗悪性腫瘍剤 イリノテカン イマチニブ ゲフィチニブ ソラフェニブ スニチニブ ダサチニブ ニロチニブ ラパチニブ トレミフェン タミバロテン テムシロリムス アキシチニブ ドキシサイクリン HIV プロテアーゼ阻害剤 サキナビル インジナビル ネルフィナビル ロピナビル等 マラビロク デラビルジン エトラビリン プラジカンテル エプレレノン シルデナフィル タダラフィル（シアリス） ジエノゲスト アプレピタント リバーロキサバン シンバスタチン		
	ホスアプレピタントメグルミン		本剤の代謝酵素誘導作用によりホスアプレピタントメグルミンの活性本体アプレピタントの代謝が促進され、血中濃度が低下する。
	ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム等 アルベンダゾール		機序は不明である。

一般的名称	カルバマゼピン		
	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの作用を減弱することがある。また、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	本剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。また、アセトアミノフェンから肝毒性をもつ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
	ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度を低下させることがある。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。
	ダビガトランエテキシラート	ダビガトランの作用を減弱することがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。
	セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられている。
	グレープフルーツジュース	本剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤投与時は、グレープフルーツジュースを摂取しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の小腸での代謝酵素を抑制し、血中濃度を上昇させるためと考えられている。
	ミラベグロン	ミラベグロンの作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用及びP糖蛋白誘導作用により、ミラベグロンの代謝が促進され、血中濃度が低下する。
	シクロホスファミド	シクロホスファミドの作用を増強することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用により、シクロホスファミドの活性代謝物の濃度が上昇する。
	カスポファンギン	カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こる。

4. 副作用

副作用調査例数1,613例中614例（38.1%）に1,282件の副作用が認められ、主な症状としては眠気223件（13.8%）、めまい146件（9.1%）、ふらつき137件（8.5%）、けん怠・易疲労感56件（3.5%）、運動失調56件（3.5%）、脱力感50件（3.1%）、発疹46件（2.9%）、頭痛・頭重43件（2.7%）、立ちくらみ40件（2.5%）、口渇34件（2.1%）等がみられている。

（効能追加承認時まで、剤形追加承認時まで及び文献の集計）

また、臨床検査値異常としてγ-GTP上昇18.1%（53/293）、AST（GOT）上昇4.5%（15/335）、ALT（GPT）上昇7.7%（26/336）、ALP上昇5.5%（18/325）、白血球減少3.7%（12/321）等がみられている。

（効能追加承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

1) **再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、無顆粒球症、貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少**（頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（頻度不明）：重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、多数の小膿疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、これらの症状のほとんどは本剤の投与開始から3ヵ月以内に発症することから、特に投与初期には観察を十分に行うこと。

3) **SLE様症状**（頻度不明）：SLE様症状（蝶形紅斑等の皮膚症状、発熱、関節痛、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **過敏症症候群**（頻度不明）：初期症状として発熱、発疹がみられ、更にリンパ節腫脹、関節痛、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。また、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルス再活性化を伴うことが多い。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：胆汁うっ滞性、肝細胞性、混合型、又は肉芽腫性の肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎等に至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **急性腎不全（間質性腎炎等）**（頻度不明）：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **PIE症候群、間質性肺炎**（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、喀痰、好酸球増多、肺野の浸潤影を伴うPIE症候群、間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	カルバマゼピン

8）**血栓塞栓症**（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）**アナフィラキシー**（頻度不明）：蕁麻疹、血管浮腫、循環不全、低血圧、呼吸困難等を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10）**うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈**（頻度不明）：うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

12）**無菌性髄膜炎**（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13）**悪性症候群**（頻度不明）：本剤の投与により発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。本剤の急な中止により発現することもあるので、本剤の急な投与中止は行わないこと。また、悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいので特に注意すること。なお、本症発症時には白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1)]	血管炎、血管浮腫、呼吸困難	－	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、そう痒症	光線過敏症、蕁麻疹、潮紅
皮膚	色素沈着、ざ瘡、丘疹、多形結節性紅斑、紫斑、多毛、苔癬様角化症、爪の障害（爪甲脱落症、爪の変形、爪の変色等）	－	－	－
筋骨格系	－	－	筋脱力	筋痙攣、関節痛、筋痛
血液[注1)]	ポルフィリン症、巨赤芽球性貧血、白血球増多、好酸球増多症、網状赤血球増加症	－	リンパ節腫脹	－
肝臓[注1)]	－	ALT（GPT）、ALP、γ-GTP の上昇	AST（GOT）上昇	－
腎臓	乏尿、尿閉、血尿	－	蛋白尿、BUN、クレアチニンの上昇	頻尿
精神神経系	幻覚（視覚、聴覚）、せん妄、知覚異常、インポテンス、末梢神経炎、口顔面ジスキネジー、舞踏病アテトーゼ、麻痺症状、攻撃的行動、激越、意識障害、鎮静、記憶障害	ふらつき、眠気、めまい	注意力・集中力・反射運動能力等の低下、立ちくらみ、抑うつ、頭痛・頭重、脱力、けん怠感、興奮、運動失調、不随意運動（振戦、アステリキシス等）、言語障害	錯乱
眼[注2)]	異常眼球運動（眼球回転発作）、水晶体混濁、結膜炎、眼圧上昇	－	複視、霧視	調節障害、眼振
心血管系	不整脈、刺激伝導障害	－	血圧低下	血圧上昇
消化器	膵炎[注1)]、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎	－	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口渇	－
内分泌、代謝系	ビタミン D・カルシウム代謝異常（血清カルシウムの低下等）、甲状腺機能検査値の異常（T_4値の低下等）、血清葉酸値低下、女性化乳房、乳汁漏出、プロラクチン上昇、低ナトリウム血症、骨軟化症、骨粗鬆症、高血糖	－	－	－
その他	聴覚異常（耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変	－	発熱、味覚異常、浮腫、発汗、体重増加	感冒様症状（鼻咽頭炎、咳嗽

一般的名称	カルバマゼピン

	化等）、脱毛、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、CK（CPK）上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下（IgA、IgG等）、CRP上昇			等）

注1）症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2）定期的に視力検査を行うことが望ましい。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤との併用は避けることが望ましい。〔妊娠中に本剤が投与された患者の中に、奇形（二分脊椎を含む）を有する児や発育障害の児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。また、本剤の単独投与に比べ、本剤と他の抗てんかん剤（特にバルプロ酸ナトリウム）の併用では口蓋裂、口唇裂、心室中隔欠損等の奇形を有する児の出産例が多いとの疫学的調査報告がある。なお、尿道下裂の報告もある。〕
(2) 分娩前に本剤又は他の抗てんかん剤と併用し連用した場合、出産後新生児に禁断症状（痙攣、呼吸障害、嘔吐、下痢、摂食障害等）があらわれるとの報告がある。
(3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
(5) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 過量投与

徴候、症状：最初の徴候、症状は、通常服用1～3時間後にあらわれる。中枢神経障害（振戦、興奮、痙攣、意識障害、昏睡、脳波変化等）が最も顕著で、心血管系の障害（血圧変化、心電図変化等）は通常は軽度である。また、横紋筋融解症があらわれることがある。

処置：特異的な解毒薬は知られていない。通常、次のような処置が行われる。
○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、血液透析。必要に応じ活性炭投与。
○気道確保。必要に応じ気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入。
○低血圧に対しては両下肢挙上及び血漿増量剤投与。必要に応じ昇圧剤を投与。
○痙攣にはジアゼパムを静注（ただし、ジアゼパムによる呼吸抑制、低血圧、昏睡の悪化に注意）。
適切な処置を行った後、呼吸、心機能、血圧、体温等を引き続き数日間モニターする。

8. 適用上の注意

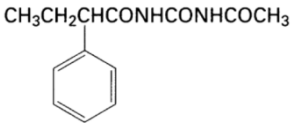
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

9. その他の注意

(1) 他の抗てんかん剤に投与変更する場合には、増悪を防止するため、通常、ジアゼパム又はバルビツール酸系化合物の併用を行うことが望ましい。
(2) ラットにカルバマゼピンを長期間経口投与した実験（25、75及び250 mg/kg、2年間）で、雌に肝腫瘍の発生が用量依存性をもって有意に認められたとの報告がある。
(3) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。
(4) 男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。
(5) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
(6) 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症症候群等の重症薬疹発症例のうち、*HLA-A*3101* 保有者は58%（45/77）であり、重症薬疹を発症しなかった集団の *HLA-A*3101* 保有者は13%（54/420）であったとの報告がある。なお、*HLA-A*3101* アレルの頻度は日本人では0.071-0.120との報告がある。
漢民族（Han-Chinese）を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例が *HLA-B*1502* 保有者であったとの報告がある。一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例と *HLA-B*1502* 保有との明らかな関連性は示唆されていない。
なお、*HLA-B*1502* アレルの頻度は漢民族では0.019－0.124、日本人では0.001との報告がある。
(7) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6−3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

添付文書の作成年月	2015年3月改訂
備考	－

表 1.7.1-8　同種同効品一覧表（アセチルフェネトライド）

一般的名称	アセチルフェネトライド
販売名	クランポール末、クランポール錠 200mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	末：2002 年 3 月 6 日、錠 200 mg：2007 年 9 月 10 日 （参考；旧販売名　クランポール：1962 年 4 月 6 日（2002 年よりクランポール末の名称で販売）、クランポール錠：1962 年 4 月 6 日（2007 年よりクランポール錠 200 mg の名称で販売））
再審査年月日	［再評価年月日：1975 年 6 月 26 日］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	*N*-(2-Phenylbutyryl)-*N'*-acetylurea（IUPAC）
化学構造式	 分子式：$C_{13}H_{16}N_2O_3$、分子量：248.28
剤形・含量	末（1 g 中 1 g）、素錠（1 錠中 200 mg）
効能・効果	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 精神運動発作 自律神経発作
用法・用量	アセチルフェネトライドとして、通常成人 1 日 0.3～0.4 g、小児 0.1～0.2 g を、1 日 3 回毎食後に分割投与より始め、十分な効果が得られるまで 1 日量 0.1 g ずつ漸増し、有効投与量を決め、これを維持量とする。維持量は通常次のとおりである。 成人　0.6～1.2g 学童　0.4～0.6g 幼児　0.3～0.4g 乳児　0.2g なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	―
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分又はフェニル尿素系化合物に対し過敏症の患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 薬物過敏症の患者 **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中は定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。 (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。 **3. 相互作用** **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」(2)の項参照〕	本剤によるビタミン D の分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

再生不良性貧血

再生不良性貧血があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

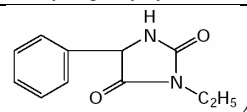
(2) その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症（注 1）	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液（注 2）	白血球減少
肝臓	黄疸等の肝障害
腎臓	腎障害
精神神経系	眠気、不眠、運動失調、構音障害、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、もうろう感、眩暈、神経過敏、焦躁感、不安、頭痛、倦怠感
消化器	食欲不振、悪心
骨・歯（注 3）	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	流涎、熱感

注 1：このような場合には、投与を中止すること。

一般的名称	アセチルフェネトライド
	注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。 注3：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。 **5. 高齢者への投与** 少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。〕 **6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス）で催奇形作用（開眼症）が報告されている。〕 **7. その他の注意** 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2014年10月改訂
備考	－

表 1.7.1-9　同種同効品一覧表（エトトイン）

一般的名称	エトトイン
販売名	アクセノン末
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2002 年 3 月 11 日 （参考；発売年月：1960 年 7 月）
再審査年月日	［再評価年月日：1975 年 6 月 26 日］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	3-Ethyl-5-phenylhydantoin
化学構造式	 分子式：$C_{11}H_{12}N_2O_2$、分子量：204.23
剤形・含量	白色の結晶性の粉末（1g 中エトトイン 1g）
効能・効果	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）
用法・用量	エトトインとして、通常成人 1 日 1～3 g を毎食後及び就寝前の 4 回に分割経口投与する。 小児には 1 日 0.5～1 g を 4 回に分割経口投与する。 一般に、初回より大量投与することは避け、少量より始め、十分な効果が得られるまで漸増する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (2) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (3) 薬物過敏症の患者 (4) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) **混合発作型**では、単独投与により**小発作の誘発又は増悪**を招くことがある。 (2) 連用中における**投与量の急激な減少**ないし**投与の中止**により、**てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) **眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺**等の症状は**過量投与**の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。 (4) 連用中は定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。 (5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。 **3. 相互作用** **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム イソニアジド パラアミノサリチル酸	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状（眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等）があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕	これらの薬剤が本剤の肝代謝を抑制すると考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状（眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等）があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕。また、クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	クマリン系抗凝血剤が本剤の肝代謝を抑制する。本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」(2)の項参照〕	本剤によるビタミン D 分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。

一般的名称	エトトイン

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 類薬による重大な副作用〔類似化合物(フェニトイン)〕

1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE 様症状

SLE 様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しい AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

8) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

10) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症（注 1）	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液（注 2）	巨赤芽球性貧血、白血球減少
精神神経系	運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眠気、頭痛、倦怠感、不眠、不安、しびれ感
眼（注 3）	複視、眼振
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐
骨・歯（注 4）	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	発熱、舌のもつれ、甲状腺機能検査値(血清 T_4 値等)の異常

注 1：このような場合には、投与を中止すること。

注 2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

注 3：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。

注 4：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

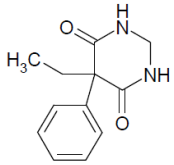
少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。「重要な基本的注意」(2)の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕

一般的名称	エトトイン
	7. **その他の注意** 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2014 年 11 月改訂
備考	－

表 1.7.1-10　同種同効品一覧表（プリミドン）

一般的名称	プリミドン
販売名	プリミドン錠 250mg「日医工」／プリミドン細粒 99.5%「日医工」
会社名	日医工株式会社
承認年月日	錠 250 mg：2004 年 1 月 8 日、細粒：2004 年 1 月 8 日 （参考；旧販売名　錠：1956 年 1 月販売開始（1956 年よりマイソリンの名称で販売）、細粒：1981 年 11 月販売開始）
再審査年月日	［再評価年月日：1975 年 6 月 26 日］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	5-Ethyl-5-phenyl-2, 3-dihydroprimidine-4, 6(1*H*,5*H*)-dione
化学構造式	 分子式：$C_{12}H_{14}N_2O_2$、分子量：218.25
剤形・含量	錠（1 錠中 250 mg）、細粒（1 g 中 995 mg）
効能・効果	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 精神運動発作 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、点頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）〕
用法・用量	プリミドンとして、通常成人は治療初期 3 日間は 1 日 250 mg を就寝前に経口投与する。以後 3 日間ごとに 250 mg ずつ増量して、症状によっては発作の消長を考慮して、1 日量 1,500 mg まで漸増し、2～3 回に分割経口投与する。なお、必要によっては 1 日量 2,000 mg まで増量することができる。 小児に対しては、治療初期 3 日間は 1 日 125 mg を就寝前に経口投与する。以後 3～4 日間ごとに 125 mg ずつ増量して、次の標準投与量まで漸増し 2～3 回に分割経口投与する。 ～2 歳　250～500 mg 3～5 歳　500～750 mg 6～15 歳　750～1,000 mg 症状によっては発作の消長を考慮して、さらに増量してもよい。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分またはバルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者 (2) 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 (3) 頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症のある患者〔本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (4) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕 (5) 肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (6) 薬物過敏症の患者 (7) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2) 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

一般的名称　プリミドン

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	相互に血中濃度が低下することがある。	本剤またはカルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、代謝が促進される。
ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度が低下することがある。	本剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進する。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、ドキシサイクリンの代謝が促進される。
メチルフェニデート	本剤の作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	メチルフェニデートにより本剤の肝代謝が抑制されると考えられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 三環系抗うつ剤 抗ヒスタミン剤 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	本剤とこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明である。
チアジド系降圧利尿剤	起立性低血圧が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させると考えられている。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」(3) の項参照〕	本剤によるビタミン D 分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

2) 再生不良性貧血

上記の 1)、2)の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 類薬による重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、剝脱性皮膚炎

フェノバルビタールで、これらの症状があらわれることが報告されている。

2) 依存性

フェノバルビタールの連用により、薬物依存を生じることが報告されている。また、フェノバルビタール連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態等の退薬症候があらわれることが報告されている。

一般的名称	プリミドン

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症（注1）	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液（注2）	巨赤芽球性貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能検査値の異常
腎臓（注3）	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眩暈、頭痛、倦怠感、錯乱、妄想、情動変化、神経過敏、酩酊状態、記憶障害、構音障害、性格変化、運動失調
循環器	心悸亢進
眼（注4）	複視、眼振
消化器	悪心・嘔吐
骨・歯（注5）	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	甲状腺機能検査値（血清T4値等）の異常、ヘマトポルフィリン尿（注3）、流涎

注1：このような場合には、投与を中止すること。
注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注3：連用により、これらの症状があらわれることがある。
注4：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。
注5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、呼吸抑制を起こすことがある。「重要な基本的注意」(1)の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にフェニトイン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
(3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
(4) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
(5) 母乳中に移行し、乳児に過度の眠気を起こすおそれがある。
(6) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与

症状　嗜眠、構音障害、眼振、眼筋麻痺、運動失調、深部腱反射消失、意識消失、呼吸抑制、昏睡、結晶尿等があらわれることがある。

処置　特異的な解毒剤は知られていないので、胃洗浄、活性炭や下剤を投与し、尿のアルカリ化、強制利尿により薬物の排泄を促進させる。また、呼吸管理を行うなどの適切な処置を行う。重症の場合は血液透析を考慮する。

8. 適用上の注意

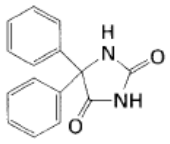
薬剤交付時　PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

(1) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。
(2) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

添付文書の作成年月	2011年5月改訂
備考	－

表 1.7.1-11　同種同効品一覧表（フェニトイン）

一般的名称	フェニトイン
販売名	アレビアチン錠 25 mg、アレビアチン錠 100 mg、アレビアチン散 10%
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	錠 25 mg：1996 年 9 月 19 日、錠 100 mg・散 10%：2001 年 9 月 20 日 （参考；旧販売名　錠（100 mg）：1985 年 12 月 26 日（1940 年よりアレビアチンの名称で販売）、10 倍散：1996 年 8 月 15 日）
再審査年月日	［再評価年月日：1996 年 6 月 13 日］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
化学構造式	 分子式：$C_{15}H_{12}N_2O_2$、分子量：252.27
剤形・含量	素錠（1 錠中 25 mg）、素錠（1 錠中 100 mg）、散剤（1 g 中 100 mg）
効能・効果	てんかんのけいれん発作 　強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 　焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作
用法・用量	フェニトインとして、通常成人 1 日 200～300 mg、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。 症状、耐薬性に応じて適宜増減する。 　学童 100～300 mg 　幼児 50～200 mg 　乳児 20～100 mg **【用法・用量に関連する使用上の注意】** 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 (2) タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタン、ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (2) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (3) 薬物過敏症の患者 (4) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (5) 糖尿病の患者〔2 型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 　なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 **3. 相互作用** 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2Cl9 で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕 **(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） 　アドシルカ リルピビリン 　エジュラント 　コムプレラ配合錠 アスナプレビル 　スンベプラ	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。

一般的名称	フェニトイン		
	ダクラタスビル ダクルインザ バニプレビル バニヘップ マシテンタン オプスミット		
	ソホスブビル ソバルディ ハーボニー配合錠	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	本剤のP糖蛋白誘導による。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬		機序は不明である。

一般的名称	フェニトイン		
	剤 テガフール製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		
	テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア） シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 また、本剤が吸収を阻害する。
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。

一般的名称	フェニトイン

カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」の項参照〕	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

8) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中

一般的名称	フェニトイン

及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

10）急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症 (注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液 (注2)	巨赤芽球性貧血
肝臓 (注3)	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪
眼 (注4)	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖 (注5)	歯肉増殖
骨・歯 (注6)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T_3、T_4 値等）の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK（CPK）上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）

注 1：このような場合には、投与を中止すること。
注 2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注 3：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 4：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。
注 5：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。
注 6：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
(3) 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
(4) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
(5) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与

症状　主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。

処置　特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

8. 適用上の注意

錠 25 mg・100 mg

薬剤交付時　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

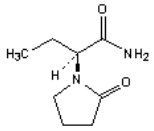
(1) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。
(2) 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

一般的名称	フェニトイン
	(3) 本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。 (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2015年10月改訂
備考	－

1.7.2　注射剤の同種同効品一覧表

同種同効品として、レベチラセタム（本剤）、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェニトイン、アセタゾラミドナトリウム、フェノバルビタールを表 1.7.2-1～表 1.7.2-5 に示した。

表 1.7.2-1　同種同効品一覧表（レベチラセタム）

一般的名称	レベチラセタム
販売名	イーケプラ点滴静注 500 mg
会社名	ユーシービージャパン株式会社
承認年月日	2014 年 7 月 4 日
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学名	(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
化学構造式	 分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$、分子量：170.21
剤形・含量	注射剤、1 バイアル（5 mL）中にレベチラセタム 500 mg 含有
効能・効果	一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： **成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 **小児**：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 **成人**：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。 **小児**：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** 1. 本剤は、希釈してから投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 2. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］ 3. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000 mg	1000～2000mg	500～1500 mg	500～1000 mg	500～1000 mg	
通常投与量	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	250 mg
最高投与量	1回1500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日2回	1回750 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日1回	500 mg

4. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

一般的名称	レベチラセタム
	5. 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。 6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること［国内外の臨床試験において、5 日間以上の点滴静脈内投与の使用経験はない］。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。 **3. 副作用** **＜注射剤における試験成績＞** **成人**：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間点滴静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例（6.3%）であった。 **＜経口剤における試験成績＞** **［部分発作に対する単剤療法］** **成人**：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 71 例のうち、39 例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加（1.4%）、γ-GTP 増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。 **［部分発作に対する併用療法］** **成人**：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 543 例のうち、490 例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 73 例のうち、43 例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。 **［強直間代発作に対する併用療法］** **成人**：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例 218 例（日本人 39 例を含む）のうち、46 例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 13 例のうち、6 例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図 QT 延長（15.4%）であった。 **(1) 重大な副作用** **1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明*） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称：レベチラセタム

2）**薬剤性過敏症症候群**（頻度不明*）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3）**重篤な血液障害**（頻度不明*）
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**肝不全、肝炎**（頻度不明*）
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**膵炎**（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**攻撃性、自殺企図**（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7）**横紋筋融解症**（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重	血中トリグリセリド増	無力症、疲労	事故による外傷（皮

一般的名称	レベチラセタム

	減少、体重増加、注射部位炎症[注)]、注射部位疼痛[注)]、注射部位腫脹[注)]	加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加		膚裂傷等）

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。
注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

(1) **症状**

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(2) **処置**

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

(1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。

(2) 調製方法

1) 本剤の1回投与量（500～1500mg）を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。

2) 希釈後は、速やかに使用すること。

3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

9. その他の注意

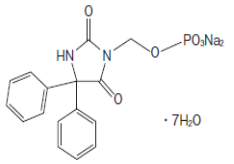
(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6－3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。

また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

添付文書の作成年月	－
備考	－

表 1.7.2-2　同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物）

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物
販売名	ホストイン静注 750mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日
再審査又は 再評価年月日	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	Disodium (2, 5-dioxo-4, 4-diphenylimidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate
化学構造式	 分子式：$C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$、分子量：532.34（無水物として 406.24）
剤形・含量	注射剤、1 バイアル 10mL 中にホスフェニトインナトリウム 750mg 含有 （ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8mg）
効能・効果	1. てんかん重積状態 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 **【効能・効果に関連する使用上の注意】** フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。
用法・用量	通常、成人又は 2 歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。 1. てんかん重積状態 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 22.5mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3mg/kg/分又は 150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 15～18mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの 1 日投与量の 1.5 倍量を、1 日 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 **【用法・用量に関連する使用上の注意】** 1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕 2. 維持投与は、初回投与から 12～24 時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕 4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3 日間を超えて連用した経験がない。〕 5. 本薬（ホスフェニトインナトリウムとして）の分子量はフェニトインナトリウムの約 1.5 倍である。 6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。
警告	－

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタン、ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 **3. 相互作用** 本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル （肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） リルピビリン （エジュラント） （コムプレラ配合錠） アスナプレビル （スンベプラ） ダクラタスビル （ダクルインザ） バニプレビル （バニヘップ） マシテンタン （オプスミット）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。
ソホスブビル （ソバルディ） （ハーボニー配合錠）	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの P 糖蛋白誘導による。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		
			(2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
	フルオロウラシル系薬剤 　テガフール製剤 　ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 四環系抗うつ剤 　マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
	テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注3)。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある (注2)。	(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある (注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド 　ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤･黄体ホルモン剤 ノルゲストレル･エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア） シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注 2）。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
	カスポファンギン		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミン D 不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント･ジョーンズ・ワート）含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。
注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下8例（17.0%）、眼振4例（8.5%）、ふらつき4例（8.5%）、そう痒症3例（6.4%）、発熱3例（6.4%）、肝機能障害3例（6.4%）、尿蛋白陽性3例（6.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

12) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 / 分類	5%以上 (注1)	0.1～5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症			敗血症

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物

血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系			尿崩症
代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄
眼		複視、弱視	
耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK（CPK）上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。
注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

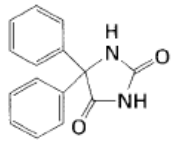
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
1) 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
(3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物
	8. 過量投与 **(1) 症状** 本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。 **(2) 処置** 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。 **9. 適用上の注意** **(1) 投与経路** 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 **(2) 調製方法** 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。 3) 希釈後の残液は廃棄すること。 **(3) 投与** 投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。 **(4) 配合変化** 本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5～8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍（15mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。 **10. 臨床検査結果に及ぼす影響** 本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。［ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。］ **11. その他の注意** (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。 (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。 (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。 (4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2015年10月改訂
備考	－

表 1.7.2-3　同種同効品一覧表（フェニトイン）

一般的名称	フェニトイン
販売名	アレビアチン注 250mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2003 年 2 月 27 日（旧販売名　アレビアチン注射液：1978 年 5 月 18 日）
再審査又は 再評価年月日	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
化学構造式	 分子式：$C_{15}H_{12}N_2O_2$、分子量：252.27
剤形・含量	アンプル注射剤、1 アンプル 5mL 中フェニトインをフェニトインナトリウムとして 250mg 含有
効能・効果	1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能で、かつ、けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合
用法・用量	本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性などにより異なるが、通常成人には、本剤 2.5～5mL（フェニトインナトリウムとして 125～250mg）を、1 分間 1mL を越えない速度で徐々に静脈内注射する。 以上の用量で発作が抑制できない時には、30 分後さらに 2～3mL（フェニトインナトリウムとして 100～150mg）を追加投与するか、他の対策を考慮する。小児には成人量を基準として、体重により決定する。 本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り換える。 **【用法・用量に関連する使用上の注意】** (1) 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2) 急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1 分間 1mL を超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。
警告	－
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタン、ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (3) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (4) 薬物過敏症の患者 (5) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (6) 糖尿病の患者〔2 型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 **3. 相互作用** 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕 **(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） アドシルカ リルピビリン エジュラント コムプレラ配合錠	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。

一般的名称	フェニトイン		
	アスナプレビル 　スンベプラ ダクラタスビル 　ダクルインザ バニプレビル 　バニヘップ マシテンタン 　オプスミット		
	ソホスブビル 　ソバルディ 　ハーボニー配合錠	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	本剤のP糖蛋白誘導による。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。

一般的名称	フェニトイン		
	パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート		
	フルオロウラシル系薬剤 　テガフール製剤 　ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 四環系抗うつ剤 　マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
	テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド 　ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 　アゼルニジピン 　イトラコナゾール 　イマチニブ 　インジナビル 　オンダンセトロン 　キニジン 　クエチアピン 　サキナビル 　ジソピラミド 　ニソルジピン 　ニフェジピン 　フェロジピン 　プラジカンテル 　ベラパミル等 　副腎皮質ホルモン剤 　　デキサメタゾン等 　卵胞ホルモン剤･黄体ホルモン剤 　　ノルゲストレル･エチニルエストラジオール等 　PDE5 阻害剤 　　タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア） 　　シルデナフィル 　　バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
	甲状腺ホルモン剤 　レボチロキシン等		機序は不明である。

一般的名称	フェニトイン		
	カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」の項参照〕	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

注射速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「慎重投与」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

一般的名称	フェニトイン

8）強直発作
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9）悪性リンパ腫、リンパ節腫脹
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10）小脳萎縮
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11）横紋筋融解症
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

12）急性腎不全、間質性腎炎
急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13）悪性症候群
悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症 (注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液 (注2)	巨赤芽球性貧血
肝臓 (注3)	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪
歯肉増殖 (注4)	歯肉増殖
骨・歯 (注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T_3、T_4 値等）の異常、高血糖
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK（CPK）上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）

注 1：このような場合には、投与を中止すること。
注 2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注 3：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 4：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。
注 5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。「重要な基本的注意」の項参照〕

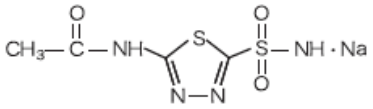
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
(3) 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
(4) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
(5) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与
症状
主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。
処置
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

8. 適用上の注意

一般的名称	フェニトイン
	(1) **投与経路**　本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 1) 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内又は血管周辺には注射しないこと。 2) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 (2) **投与時** 1) 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 3) 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。 (3) **アンプルカット時**　アンプルカット時には異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。 **9. その他の注意** (1) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。 (2) 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 (3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2015 年 10 月改訂
備考	－

表 1.7.2-4　同種同効品一覧表（アセタゾラミドナトリウム）

一般的名称	アセタゾラミドナトリウム
販売名	ダイアモックス注射用 500mg
会社名	株式会社三和化学研究所
承認年月日	2006 年 7 月 24 日（旧販売名　注射用ダイアモックス：1963 年 11 月 8 日）
再審査又は再評価年月日	再評価：1982 年 1 月 8 日
規制区分	処方箋医薬品
化学名	*N* -(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)- acetamide monosodium salt
化学構造式	 分子式：$C_4H_5N_4NaO_3S_2$、分子量：244.23
剤形・含量	注射剤、1 バイアル中アセタゾラミドナトリウム 550mg（アセタゾラミドとして 500mg）を含有
効能・効果	緑内障、てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加）、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエル病及びメニエル症候群
用法・用量	・緑内障 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 250mg～1g を分割して静脈内又は筋肉内注射する。 ・てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加） アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 250～750mg を分割して静脈内又は筋肉内注射する。 ・肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 1 回 250～500mg を静脈内又は筋肉内注射する。 ・メニエル病及びメニエル症候群 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 1 回 250～750mg を静脈内又は筋肉内注射する。 なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。 **【用法・用量に関連する使用上の注意】** 経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ行うこと。 なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には速やかに経口投与に切り替えること。
警告	－
禁忌	**1. 次の患者には投与しないこと** 1）本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2）肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者［血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。］ 3）無尿、急性腎不全の患者［本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］ 4）高クロール血症性アシドーシス、体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者、副腎機能不全・アジソン病の患者［電解質異常が増悪されるおそれがある。］ **2. 次の患者には長期投与しないこと** 慢性閉塞隅角緑内障の患者［緑内障の悪化が不顕性化されるおそれがある。］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者［急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］ (2) 重篤な腎障害のある患者［本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (3) 肝疾患・肝機能障害のある患者［血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。］ (4) 糖尿病又は耐糖能異常のある患者［血糖値の異常変動が報告されている。］ (5) レスピレータ等を必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者［アシドーシスを進行させることがある。］ (6) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH を投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (7) 減塩療法時の患者［低ナトリウム血症を起こすおそれがある。］ (8) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (9) 乳児［「小児等への投与」の項参照］ **2. 重要な基本的注意** (1) 連用する場合、電解質異常があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (2) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 **3. 相互作用** **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	降圧剤の作用を増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	これらの心臓への作用を増強するおそれがあるので、併用する場合は血中カリウム値をモニターし、カリウム補給を考慮すること。	本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強すると考えられる。

一般的名称	アセタゾラミドナトリウム

カルバマゼピン	カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、併用する場合にはカルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮すること。	機序は明らかではないが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇するとの報告がある。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。	両剤ともにカリウム排泄を促進するので、併用によってカリウム排泄が増大すると考えられる。
塩化アンモニウム	本剤の効果が阻害される。	機序は不明である。
ビタミンCの大量投与	腎・尿路結石が起こりやすい。	大量のビタミンC服用後は、その代謝物である蓚酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる。
フェノバルビタール フェニトイン等	クル病、骨軟化症があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には減量あるいは投与を中止すること。	明らかではないが、本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる。
アスピリンの大量投与	本剤の副作用が増強されるとの報告がある。異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止すること。	血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 代謝性アシドーシス、電解質異常

代謝性アシドーシス、低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病

再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）の重篤な血液障害、また、骨髄機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、掻痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全、腎・尿路結石

急性腎不全、腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿、結晶尿、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止すること。

6) 精神錯乱、痙攣

精神錯乱、痙攣等の中枢神経症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸

AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

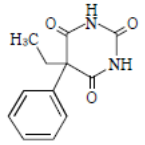
	頻度不明
代謝異常[注1)]	高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下
皮膚	光線過敏症
過敏症[注2)]	発熱、発疹
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常
精神神経系	知覚異常（しびれ等）、麻痺、めまい、頭痛、興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、振戦
感覚器	一過性近視、聴覚障害
腎・尿路系	多尿、尿糖
その他	倦怠感、潮紅

注1）観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2）投与を中止すること。

一般的名称	アセタゾラミドナトリウム
	5. 高齢者への投与 次の点に注意し、低用量から投与を開始するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症等を誘発するおそれがある。 (2) 腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。［妊娠マウスの器官形成期に皮下投与した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている。］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行が報告されている。］ **7. 小児等への投与** (1) 小児等に対する安全性は確立されていない。 (2) 小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。［慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている。］ **8. 過量投与** **(1) 徴候、症状** 電解質異常（特に低カリウム血症）、アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある。 **(2) 処置** 本剤の特異的解毒薬は不明である。過量投与が生じた場合は、電解質（特にカリウム）及び血液 pH のモニターを行い、必要により電解質の補充、炭酸水素ナトリウムを投与すること。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより、特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮すること。 **9. 適用上の注意** **(1) 投与経路**：投与経路は静脈内注射を原則とし、他剤との混注は避けること。 **(2) 筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。また、筋肉内注射により、注射部位に疼痛があらわれることがある。 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 **(3) 静脈内注射時**：静脈内注射により、血管痛があらわれることがあるので、注射はできるだけゆっくり行うこと。 **10. その他の注意** (1) 適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。 (2) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。 (3) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2011 年 12 月改訂
備考	－

表 1.7.2-5　同種同効品一覧表（フェノバルビタール）

一般的名称	フェノバルビタール
販売名	フェノバール注射液 100mg
会社名	藤永製薬株式会社
承認年月日	2006 年 1 月 30 日（旧販売名　10%フェノバール：1956 年 7 月 2 日）
再審査又は再評価年月日	再評価：1975 年 6 月 26 日
規制区分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品
化学名	5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione
化学構造式	 分子式：$C_{12}H_{12}N_2O_3$、分子量：232.24
剤形・含量	注射剤、1 アンプル（1mL）中日本薬局方フェノバルビタール 100mg を含有 添加物としてクロロブタノール 5mg、グリセリンジエチルエーテル 450mg を含有
効能・効果	**不安緊張状態の鎮静**（緊急に必要な場合） **てんかんのけいれん発作** 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） **自律神経発作、精神運動発作**
用法・用量	フェノバルビタールとして、通常成人 1 回 50～200mg を 1 日 1～2 回、皮下又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	－
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者 2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者［ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。］ 3. ボリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者［呼吸抑制を起こすことがある。］ (3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者［本剤の作用が強くあらわれることがある。］ (4) 心障害のある患者［血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。］ (5) 肝障害、腎障害のある患者［これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。］ (6) 薬物過敏症の患者 (7) アルコール中毒のある患者［中枢抑制作用が増強される。］ (8) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者［精神依存及び身体依存を示すことがある。］ (9) 重篤な神経症の患者［依存を示すおそれがある。］ (10) 甲状腺機能低下症の患者［甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 有機溶媒を用いた製剤である。注射局所に壊死を起こすことがあるので、内服不可能な患者の場合、又は緊急に必要とする場合以外は使用しない。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 **3. 相互作用** 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。 **(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） リルピビリン （エジュラント、コムプレラ配合錠） アスナプレビル （スンベプラ）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。

一般的名称	フェノバルビタール

ダクラタスビル （ダクルインザ） バニプレビル （バニヘップ） マシテンタン （オプスミット）		

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 トランキライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
MAO 阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸 スチリペントール	(1) 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1) 本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2) クロバザムの血中濃度が低下することがある[注)]。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白誘導作用による。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝臓薬物代謝酵素誘導作用による。
主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア）、シルデナフィル、バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること[注)]。	

一般的名称	フェノバルビタール		
	アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[注]。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	ルフィナミド		機序不明
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
	利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント･ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

注）本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) 依存性

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4) 局所壊死

注射局所の組織に壊死を起こすことがある。

5) 顆粒球減少、血小板減少

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害

AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 呼吸抑制

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

一般的名称	フェノバルビタール

	頻度不明
過敏症[注1)]	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液[注2)]	血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓[注3)]	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓[注4)]	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、アステリキシス（asterixis）、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
消化器	食欲不振
骨・歯	クル病[注5)]、骨軟化症[注5)]、歯牙の形成不全[注5)]、低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T_4 値等）の異常
その他	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿[注4)]、発熱

注 1）投与を中止すること。
注 2）投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 3）観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 4）連用によりあらわれることがある。
注 5）連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと［高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。］（「重要な基本的注意」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。］。
(2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
(5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること［ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。］。

7. 過量投与
(1) 症状
中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45μg/mL 以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。
(2) 処置
呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

8. 適用上の注意
(1) **投与経路**：静脈内注射はできない。
(2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
2) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。
3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。
(3) **投与速度**：呼吸抑制、血圧降下があらわれることがあるので、注射方法については十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。
(4) **他剤との配合**：本剤は、水によって主薬を析出するので、静脈内注射及び他の注射剤との混合はしないこと。
(5) **投与時**：本剤の投与により、注射局所の腫脹、硬結を起こすことがある。
(6) **アンプルカット時**：本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

9. その他の注意
(1) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。
(2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。
(3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
(4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照

一般的名称	フェノバルビタール
	臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2015年10月改訂
備考	－

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本承認申請に伴う「イーケプラ®錠 250 mg、同錠 500 mg」、「イーケプラ®ドライシロップ 50%」及び「イーケプラ®点滴静注 500 mg」の添付文書改訂案を次頁より示す。

本承認申請により新たに追加・変更する箇所へは下線を付記した。

※20　年 月改訂（__部、第 版）

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：室温保存
（〔取扱い上の注意〕の項参照）
使用期限：包装に表示

イーケプラ®錠250mg
イーケプラ®錠500mg

レベチラセタム錠
E Keppra® Tablets 250mg・500mg

	イーケプラ錠250mg	イーケプラ錠500mg
承認番号	22200AMX00864000	22200AMX00865000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
※効能追加	20　年　月	
国際誕生	1999年11月	

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	イーケプラ錠250mg	イーケプラ錠500mg
成分・分量（1錠中）	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄
色／剤形	青色／フィルムコート錠	黄色／フィルムコート錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

※〔効能・効果〕
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

※〔用法・用量〕
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。
小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

※〔使用上の注意〕
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用
［部分発作に対する単剤療法］
成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち、39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT増加（1.4%）、γ-GTP増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

［部分発作に対する併用療法］
成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常

※ 最新の添付文書を参照すること

（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。
小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少(1.4%)、白血球数増加（1.4%）であった。

［強直間代発作に対する併用療法］
成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例（日本人39例を含む）のうち、46例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。
小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例13例のうち、6例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図QT延長（15.4%）であった。

(1) 重大な副作用
1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 薬剤性過敏症症候群[1]（頻度不明*）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
3) 重篤な血液障害（頻度不明*）
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 肝不全、肝炎（頻度不明*）
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) 膵炎（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) 攻撃性、自殺企図（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。
7) 横紋筋融解症（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図QT延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与
高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

※ 最新の添付文書を参照すること

6. 小児等への投与
(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

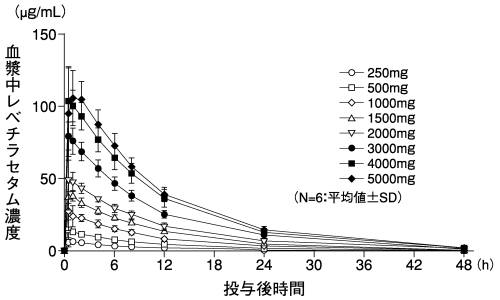
7. 過量投与
(1) 症状
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
(2) 処置
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

9. その他の注意
(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
(2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。
また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度
(1) 成人
1) 単回投与 [2)]
健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量にかかわらず7～9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

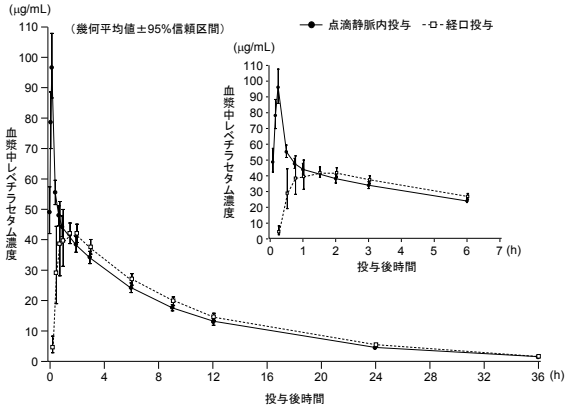
各投与量6例、平均値±SD
C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間
AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：消失半減期
(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

2) 反復投与 [3)]
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間にC_{max}を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} (μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較 [4)]
健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比[a)] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	−
$t_{1/2}$ (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	−

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（最小値-最大値）
a) 点滴静脈内投与/経口投与

※ 最新の添付文書を参照すること

(2) 小児

1) 単回投与（外国人データ）[5]

6～12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例（$t_{1/2}$：23例）、平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析[6, 7]

成人[6]：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min）から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積（V/F）に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計学的に有意な因子として推定された。

小児[7]：日本人小児（4～16歳）及び成人（16～55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500～1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響[8]

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布[7, 9, 10]

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果[7]、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。

外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき[9]、分布容積の平均値は41.1L（0.56L/kg）であり、体内総水分量に近い値であった。

*in vitro*及び*ex vivo*試験[10]の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP（3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1及びUGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄[2, 10]

健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250～5000mgを空腹時に単回経口投与したとき[2]、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。

健康成人男性（外国人）4例に^{14}C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき[10]、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者[11]

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m^2）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2）では40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2）で52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2）で60%低下した。

レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t_{max} (h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m^2)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL_R (mL/min/1.73m^2)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C_{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t_{max} (h)	5.0(2.0-8.0)	8.0(6.0-12.0)	12.0(8.0-12.0)	24.0(12.0-24.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
$t_{1/2}$ (h)	12.4(11.3-15.3)	19.0(17.3-19.9)	20.3(19.7-23.6)	26.8(17.2-33.3)
CL_R (mL/min/1.73m^2)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$は中央値（最小値-最大値）

CL/F：見かけの全身クリアランス　CL_R：腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者[11]

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始4時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t_{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7(29.2-38.6)	−
AUC_{0-4h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m^2)	10.9(9.4-13.1)	−
ダイアライザーの除去効率 (%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期 (h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m^2)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

8. 肝機能障害患者（外国人データ）[12]

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類A (N=5)	Child-Pugh 分類B (N=6)	Child-Pugh 分類C (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2)[a]	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m^2)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者（外国人データ）[13]

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71mL/minの被験者16例（年齢61～88歳）を対象として評価した結果、高齢者で

※ 最新の添付文書を参照すること

は消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった。

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン（外国人データ）[14]

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム（外国人データ）[15]

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)（外国人データ）[16]

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回）及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシン（外国人データ）[17]

健康成人11例を対象に、ジゴキシン（1回0.25mgを1日1回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン（外国人データ）[18]

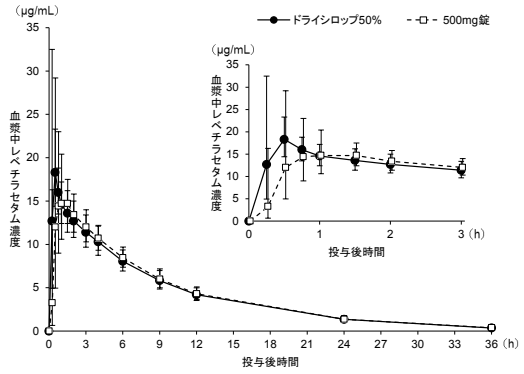
プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド（外国人データ）[19]

健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同等性[20]

健康成人26例にレベチラセタム500mg（ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠)を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 a) (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t_{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	－

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値［幾何CV（%）］
t_{max}は中央値（最小値-最大値）
a) ドライシロップ 50%/500mg 錠

※［臨床成績］

1. 部分発作に対する単剤療法（成人）[21]

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61例）であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%（36/61例）であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%（2/9例）、1年間発作消失患者の割合は11.1%（1/9例）であった。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1[22]

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例)、1000mg/日群31.3%（20/64例)、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった。

	例数 a)	週あたりの部分発作回数 b) 観察期間	評価期間	減少率 (%)	プラセボ群に対する減少率 c) d) [95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
b) 中央値
c) 対数化調整済平均値に基づく減少率
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2[23]

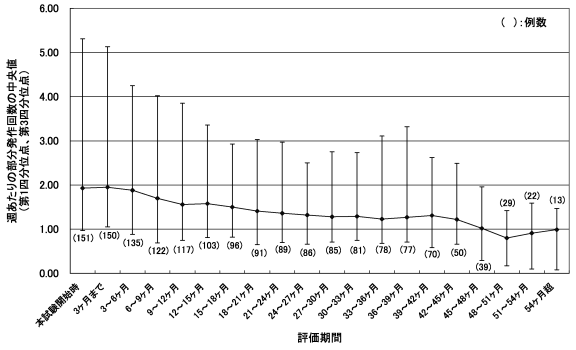
本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンダーレートは、プラセボ群11.6%（8/69例)、500mg/日群19.1%（13/68例)、1000mg/日群17.6%（12/68例)、

※ 最新の添付文書を参照すること

2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった。

（2）長期継続投与試験（成人） [24]

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。

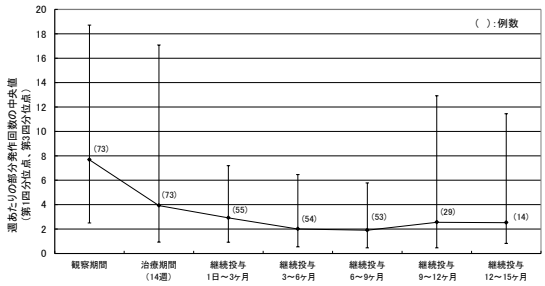


（注）本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

（3）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験） [25]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%（26.19%，52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



3. 強直間代発作に対する併用療法

（1）プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験（成人） [26]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、本剤1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）。

	例数 a)	週あたりの強直間代発作回数 b)			プラセボ群との差 c)
		観察期間	治療期間	減少率（%）	[95%信頼区間]（p値）
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24] (p<0.0001)
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	

a) Full Analysis Set

b) 中央値

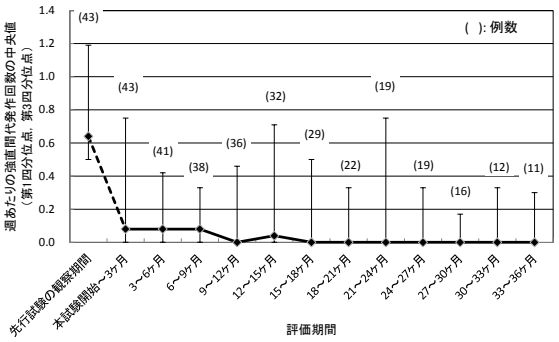
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

（2）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験） [27]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、56.52%(−15.74%, 98.18%）であった。

（3）長期継続投与試験（成人及び小児） [28]

プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又はプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）では本剤1000～3000mg/日、小児では本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用 [29-31]

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[29]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[29]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[29]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[29]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[30]、聴原性発作マウス[31]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用 [32]

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用 [29,33,34]

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[33]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[29]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[34]。

4. 作用機序 [35-41]

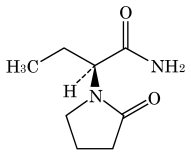
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが[35]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合[35,36]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[37]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[38]、GABA及びグリシン作動性電流に対する

※ 最新の添付文書を参照すること

アロステリック阻害の抑制[39]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[40]などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる[41]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム〔Levetiracetam（JAN）〕
化学名：(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
構造式：



分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$
分子量：170.21
融　点：115～119℃
性　状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

〔取扱い上の注意〕

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔包　　装〕

イーケプラ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠
イーケプラ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
4) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
5) 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
6) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
7) Toublanc,N.,et al.: *Drug Metab.Pharmacokinet.* **29**,61(2014)
8) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
9) Ramael,S.,et al.:*Clin.Ther.* **28**,734(2006)
10) Strolin Benedetti,M.,et al.:*Eur.J.Clin.Pharmacol.* **59**,621(2003)
11) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
12) Brockmöller,J.,et al.:*Clin.Pharmacol.Ther.* **77**,529(2005)
13) 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
14) Browne,T.R.,et al.:*J.Clin.Pharmacol.* **40**,590(2000)
15) Coupez,R.,et al.:*Epilepsia* **44**,171(2003)
16) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.:*Epilepsia* **43**,697(2002)
17) Levy,R.H.,et al.:*Epilepsy Res.* **46**,93(2001)
18) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.:*Epilepsy Res.* **47**,55(2001)
19) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
20) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
21) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
22) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験1）
23) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験2）
24) 八木和一 他：てんかん研究 **29**,441（2012）
25) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
26) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験
27) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
28) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
29) Klitgaard,H.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **353**,191(1998)
30) Gower,A.J.,et al.:*Epilepsy Res.* **22**,207(1995)
31) Gower,A.J.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **222**,193(1992)
32) Löscher,W.,et al.:*J.Pharmacol.Exp.Ther.* **284**,474(1998)
33) Lamberty,Y.,et al.:*Epilepsy Behav.* **1**,333(2000)
34) Hanon,E.,et al.:*Seizure* **10**,287(2001)
35) Noyer,M.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **286**,137(1995)
36) Lynch,B.A.,et al.:*Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.* **101**,9861(2004)
37) Lukyanetz,E.A.,et al.:*Epilepsia* **43**,9(2002)
38) Pisani,A.,et al.:*Epilepsia* **45**,719(2004)
39) Rigo,J.M.,et al.:*Br.J.Pharmacol.* **136**,659(2002)
40) Margineanu,D.G.,et al.:*Pharmacol.Res.* **42**,281(2000)
41) Kaminski,R.M.,et al.:*Neuropharmacology* **54**,715(2008)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

※ 最新の添付文書を参照すること

※20　年 月改訂（__部、第 版）

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

イーケプラ®ドライシロップ50%

承認番号	22500AMX00986000
薬価収載	2013年8月
販売開始	2013年8月
※効能追加	20　年　月
国際誕生	1999年11月

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

レベチラセタムドライシロップ
E Keppra® Dry syrup 50%

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販　売　名	イーケプラドライシロップ50%
成分・分量	1g中レベチラセタム500mg
添　加　物	D-マンニトール、ポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、軽質無水ケイ酸、香料
性　　状	白色～微黄白色の粉末又は粒である。 用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。

※〔効能・効果〕
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

※〔用法・用量〕
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg(ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

※〔使用上の注意〕
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用
［部分発作に対する単剤療法］
成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち、39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT増加（1.4%）、γ-GTP増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

［部分発作に対する併用療法］
成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。
小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

［強直間代発作に対する併用療法］
成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセ

※ 最新の添付文書を参照すること

ボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例（日本人39例を含む）のうち、46例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例13例のうち、6例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図QT延長（15.4%）であった。

(1) **重大な副作用**

1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **薬剤性過敏症症候群**[1]（頻度不明*）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **重篤な血液障害**（頻度不明*）
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **肝不全、肝炎**（頻度不明*）
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **膵炎**（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **攻撃性、自殺企図**（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **横紋筋融解症**（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) **その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図QT延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

(1) **症状**

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意

※ 最新の添付文書を参照すること

識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(2) 処置

必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)

8. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。

また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

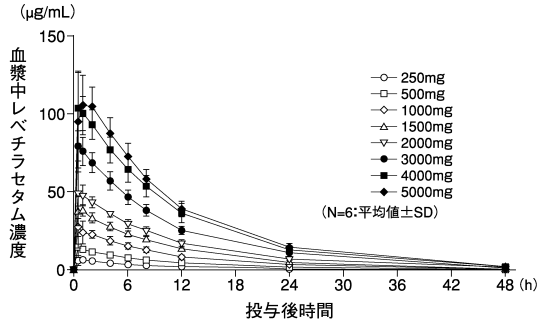
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与 [2)]

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量にかかわらず7～9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

2) 反復投与 [3)]

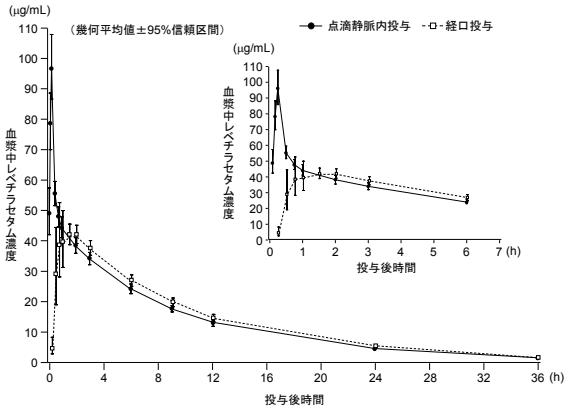
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間にC_{max}を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} (μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較 [4)]

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比[a)] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	−
$t_{1/2}$ (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	−

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

a) 点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 単回投与（外国人データ） [5)]

6～12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例（$t_{1/2}$：23例)、平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析 [6,7)]

成人 [6)]：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min）か

※ 最新の添付文書を参照すること

ら得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積（V/F）に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計学的に有意な因子として推定された。

小児 [7]：日本人小児（4～16歳）及び成人（16～55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500～1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響 [8]

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布 [7,9,10]

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果[7]、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。

外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき[9]、分布容積の平均値は41.1L（0.56L/kg）であり、体内総水分量に近い値であった。

*in vitro*及び*ex vivo*試験[10]の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP（3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1及びUGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄 [2,10]

健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250～5000mgを空腹時に単回経口投与したとき[2]、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。

健康成人男性（外国人）4例に^{14}C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき[10]、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

（注）国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者 [11]

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m^2）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2）では40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2）で52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2）で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t_{max} (h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m^2)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL_R (mL/min/1.73m^2)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C_{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t_{max} (h)	5.0(2.0-8.0)	8.0(6.0-12.0)	12.0(8.0-12.0)	24.0(12.0-24.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
$t_{1/2}$ (h)	12.4(11.3-15.3)	19.0(17.3-19.9)	20.3(19.7-23.6)	26.8(17.2-33.3)
CL_R (mL/min/1.73m^2)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$は中央値（最小値-最大値）
CL/F：見かけの全身クリアランス　CL_R：腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 [11]

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t_{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7(29.2-38.6)	−
AUC_{0-4h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m^2)	10.9(9.4-13.1)	−
ダイアライザーの除去効率（%）	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期（h）	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス（mL/min/1.73m^2）	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD
t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

8. 肝機能障害患者（外国人データ） [12]

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類A (N=5)	Child-Pugh 分類B (N=6)	Child-Pugh 分類C (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2)[a]	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m^2)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD
a）レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者（外国人データ） [13]

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71mL/minの被験者16例（年齢61～88歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった。

10. 薬物相互作用

（1）フェニトイン（外国人データ） [14]

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできな

※ 最新の添付文書を参照すること

い部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム（外国人データ） [15]

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)（外国人データ） [16]

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回）及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシン（外国人データ） [17]

健康成人11例を対象に、ジゴキシン（1回0.25mgを1日1回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン（外国人データ） [18]

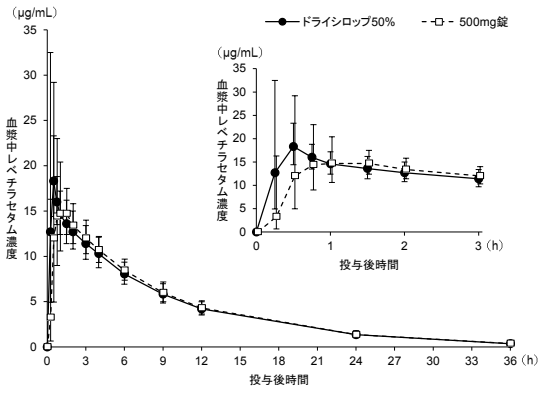
プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド（外国人データ） [19]

健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同等性 [20]

健康成人26例にレベチラセタム500mg（ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠）を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 a) (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t_{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	−

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値［幾何CV（%）］
t_{max}は中央値（最小値-最大値）
a) ドライシロップ50%/500mg錠

※〔臨床成績〕

1. 部分発作に対する単剤療法（成人） [21]

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61例）であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%（36/61例）であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%（2/9例）、1年間発作消失患者の割合は11.1%（1/9例）であった。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1 [22]

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例）、1000mg/日群31.3%（20/64例）、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった。

	例数 a)	週あたりの部分発作回数 b) 観察期間	評価期間	減少率 (%)	プラセボ群に対する減少率 c) d) [95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
b) 中央値
c) 対数化調整済平均値に基づく減少率
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2 [23]

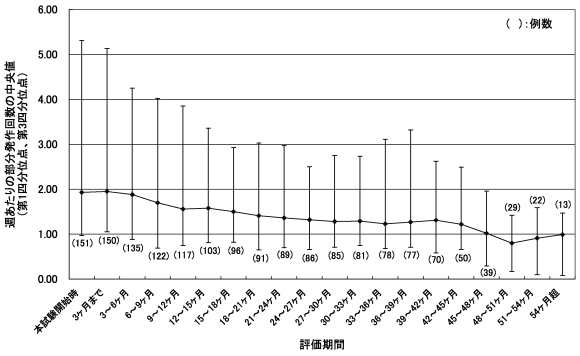
本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンダーレートは、プラセボ群

※ 最新の添付文書を参照すること

11.6%（8/69例）、500mg/日群19.1%（13/68例）、1000mg/日群17.6%（12/68例）、2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった。

（2）長期継続投与試験（成人）[24]

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。

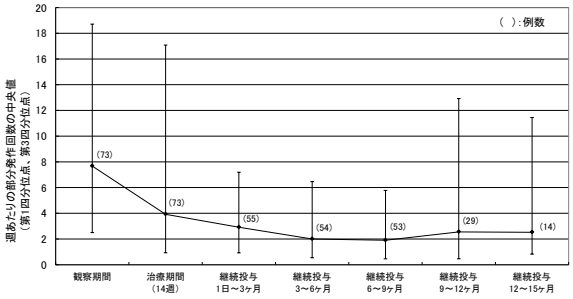


（注）本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

（3）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）[25]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%，52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



3. 強直間代発作に対する併用療法

（1）プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験（成人）[26]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、本剤1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）。

	例数 a)	週あたりの強直間代発作回数 b)			プラセボ群との差 c)
		観察期間	治療期間	減少率（%）	[95%信頼区間]（p値）
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24]（p<0.0001）
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	

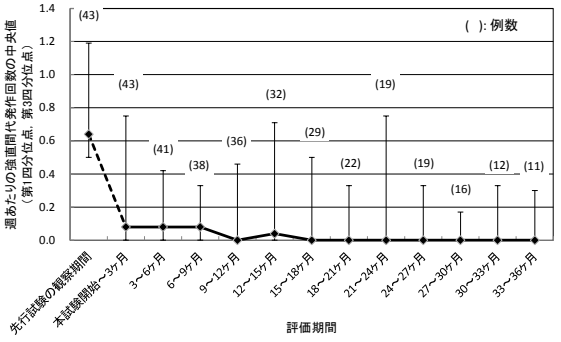
a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

（2）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）[27]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%，98.18%）であった。

（3）長期継続投与試験（成人及び小児）[28]

プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又はプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）では本剤1000～3000mg/日、小児では本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用[29-31]

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[29]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[29]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[29]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[29]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[30]、聴原性発作マウス[31]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用[32]

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用[29,33,34]

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[33]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[29]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[34]。

4. 作用機序[35-41]

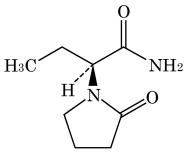
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネ

※ 最新の添付文書を参照すること

ルとは結合しないが[35]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合[35, 36]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[37]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[38]、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制[39]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[40]などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる[41]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム〔Levetiracetam（JAN）〕
化学名：(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
構造式：



分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$
分子量：170.21
融　点：115～119℃
性　状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔包　　装〕

イーケプラドライシロップ50%：[プラスチックボトル]100g、500g

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
4) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
5) 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
6) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
7) Toublanc,N.,et al.: *Drug Metab.Pharmacokinet.* **29**,61(2014)
8) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
9) Ramael,S.,et al.:*Clin.Ther.* **28**,734(2006)
10) Strolin Benedetti,M.,et al.:*Eur.J.Clin.Pharmacol.* **59**,621(2003)
11) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
12) Brockmöller,J.,et al.:*Clin.Pharmacol.Ther.* **77**,529(2005)
13) 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
14) Browne,T.R.,et al.:*J.Clin.Pharmacol.* **40**,590(2000)
15) Coupez,R.,et al.:*Epilepsia* **44**,171(2003)
16) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.:*Epilepsia* **43**,697(2002)
17) Levy,R.H.,et al.:*Epilepsy Res.* **46**,93(2001)
18) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.:*Epilepsy Res.* **47**,55(2001)
19) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
20) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
21) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
22) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験1）
23) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験2）
24) 八木和一 他：てんかん研究 **29**,441(2012)
25) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
26) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験
27) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
28) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
29) Klitgaard,H.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **353**,191(1998)
30) Gower,A.J.,et al.:*Epilepsy Res.* **22**,207(1995)
31) Gower,A.J.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **222**,193(1992)
32) Löscher,W.,et al.:*J.Pharmacol.Exp.Ther.* **284**,474(1998)
33) Lamberty,Y.,et al.:*Epilepsy Behav.* **1**,333(2000)
34) Hanon,E.,et al.:*Seizure* **10**,287(2001)
35) Noyer,M.,et al.:*Eur.J.Pharmacol.* **286**,137(1995)
36) Lynch,B.A.,et al.:*Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.* **101**,9861(2004)
37) Lukyanetz,E.A.,et al.:*Epilepsia* **43**,9(2002)
38) Pisani,A.,et al.:*Epilepsia* **45**,719(2004)
39) Rigo,J.M.,et al.:*Br.J.Pharmacol.* **136**,659(2002)
40) Margineanu,D.G.,et al.:*Pharmacol.Res.* **42**,281(2000)
41) Kaminski,R.M.,et al.:*Neuropharmacology* **54**,715(2008)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

※ 最新の添付文書を参照すること

※20　年　月改訂（__部、第　版）

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

イーケプラ®点滴静注500mg

レベチラセタム注射液
E Keppra® for I.V. infusion 500mg

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	22600AMX00747000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年12月
※効能追加	20　年　月
国際誕生	1999年11月

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	イーケプラ点滴静注500mg
成分・分量[注)]	1バイアル(5mL)中レベチラセタム500mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水
性状	無色澄明な注射液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約3（生理食塩液に対する比）

注）本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

※〔効能・効果〕
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

※〔用法・用量〕
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。
小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤は、希釈してから投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
2. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
3. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

4. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。
5. 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること［国内外の臨床試験において、5日間以上の点滴静脈内投与の使用経験はない］。

※〔使用上の注意〕
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用
＜注射剤における試験成績＞
［部分発作に対する併用療法］
成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口

※ 最新の添付文書を参照すること

投与から15分間点滴静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例（6.3%）であった。

＜経口剤における試験成績＞

［部分発作に対する単剤療法］

成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち、39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT増加（1.4%）、γ-GTP増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

［部分発作に対する併用療法］

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

［強直間代発作に対する併用療法］

成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例（日本人39例を含む）のうち、46例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。

小児:承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例13例のうち、6例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図QT延長（15.4%）であった。

(1) **重大な副作用**

1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **薬剤性過敏症症候群**[1]（頻度不明*）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **重篤な血液障害**（頻度不明*）
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **肝不全、肝炎**（頻度不明*）
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **膵炎**（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **攻撃性、自殺企図**（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **横紋筋融解症**（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) **その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図QT延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	

※ 最新の添付文書を参照すること

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
その他	倦怠感、発熱、体重減少 体重増加 注射部位炎症注)、注射部位疼痛注)、注射部位腫脹注)	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

(1) 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(2) 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

(1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。

(2) 調製方法

1) 本剤の1回投与量（500～1500mg）を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。

2) 希釈後は、速やかに使用すること。

3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

9. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。
また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与及び反復投与[2)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回点滴静脈内投与及び1日2回4.5日間反復点滴静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
C_{max} (μg/mL)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
t_{max} (h)	0.25(0.25-0.25)	0.25(0.25-0.25)
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	—	390.8 [10.0]
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	437.3 [11.7]	—
$t_{1/2}$ (h)	7.21 [11.9]	—
CL (L/h) a)	3.43 [11.7]	3.84 [10.0]

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}では中央値（最小値-最大値）

a）反復投与では CL_{ss}

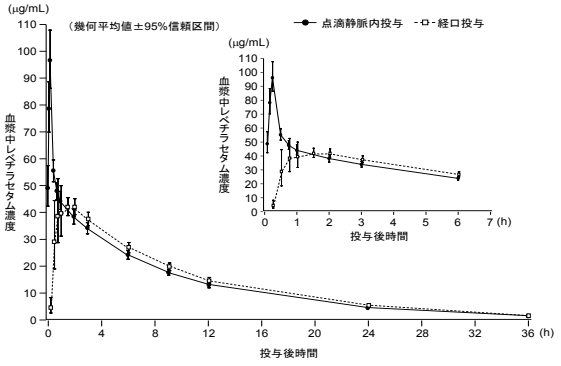
C_{max}：最高血中濃度 t_{max}：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$：消失半減期

CL：全身クリアランス

2) 点滴静脈内投与と経口投与の比較[3)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比a) (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64(1.47-1.83)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97(0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25(0.17-0.27)	0.75(0.50-3.00)	—
$t_{1/2}$ (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	—

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

a）点滴静脈内投与/経口投与

※ 最新の添付文書を参照すること

(2) 小児

1) 外国人小児てんかん患者[4)]

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月～4歳未満17例、4～16歳未満32例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム15分間点滴静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、本剤の母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。

2) 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）[5)]

日本人小児（4～16歳）及び成人（16～55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500～1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 分布[2,6)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの分布容積の平均値は35.8L（0.54L/kg）であり[2)]、体内総水分量に近い値であった。*in vitro* 及び *ex vivo*試験[6)]の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

3. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP（3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1及びUGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

4. 排泄[2,6,7)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は0.87mL/min/kgであった[2)]。

健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250～5000mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき[7)]、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。健康成人男性（外国人）4例に^{14}C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき[6)]、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

注）国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

5. 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）[8)]

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m^2）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2）では40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2）で52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2）で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t_{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m^2)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL_R (mL/min/1.73m^2)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C_{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t_{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL_R (mL/min/1.73m^2)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$は中央値（最小値-最大値）
CL/F：見かけの全身クリアランス CL_R：腎クリアランス

6. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（経口剤における試験成績）[8)]

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t_{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7(29.2-38.6)	－
AUC_{0-44h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m^2)	10.9(9.4-13.1)	－
ダイアライザーの除去効率 (%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期 (h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m^2)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD
t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

7. 肝機能障害患者（経口剤における試験成績、外国人データ）[9)]

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類A (N=5)	Child-Pugh 分類B (N=6)	Child-Pugh 分類C (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m^2) a)	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m^2)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD
a) レベチラセタム投与後の値

8. 高齢者（経口剤における試験成績、外国人データ）[10)]

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71mL/minの被験者16例（年齢61～88歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった。

※ 最新の添付文書を参照すること

9. 薬物相互作用

(1) フェニトイン（経口剤における試験成績、外国人データ）[11]
フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム（経口剤における試験成績、外国人データ）[12]
健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤）（経口剤における試験成績、外国人データ）[13]
健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回）及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシン（経口剤における試験成績、外国人データ）[14]
健康成人11例を対象に、ジゴキシン（1回0.25mgを1日1回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン（経口剤における試験成績、外国人データ）[15]
プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド（経口剤における試験成績、外国人データ）[16]
健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

※〔臨床成績〕

1. 経口剤から注射剤への切り替え試験

(1) 部分発作に対する併用療法[17]
部分発作を有する16歳以上のてんかん患者16例を対象に、レベチラセタム1000～3000mg/日を経口投与から15分間点滴静脈内投与（4日間、1日2回）に切り替えたとき、経口投与時及び点滴静脈内投与時における1日あたりの部分発作回数の中央値（第1四分位点-第3四分位点）は、0.59（0.04-1.12）回及び0.38（0.00-1.00）回であった。

2. 経口剤における臨床試験成績

(1) 部分発作に対する単剤療法（成人）[18]
最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61例）であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%（36/61例）であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%（2/9例）、1年間発作消失患者の割合は11.1%（1/9例）であった。

(2) 部分発作に対する併用療法
1）既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

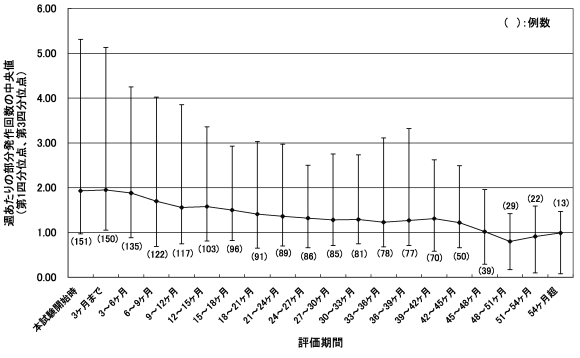
i）試験1[19]
レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群（1000及び3000mg/日）並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例）、1000mg/日群31.3%（20/64例）、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった。

	例数 a)	週あたりの部分発作回数 b)			プラセボ群に対する減少率 c) d) [95%信頼区間] (p値)	
		観察期間	評価期間	減少率（%）		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
b) 中央値
c) 対数化調整済平均値に基づく減少率
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

ii）試験2[20]
レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンダーレートは、プラセボ群11.6%（8/69例）、500mg/日群19.1%（13/68例）、1000mg/日群17.6%（12/68例）、2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった。

2）長期継続投与試験（成人）[21]
試験1を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。

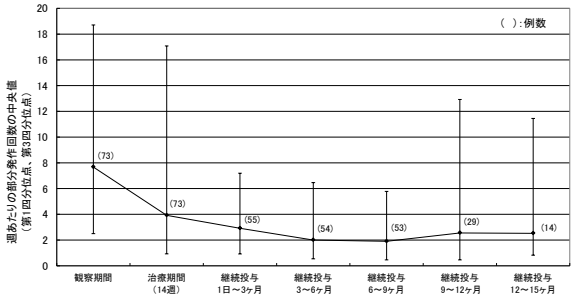


(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

※ 最新の添付文書を参照すること

3）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）[22)]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%，52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。
また、小児てんかん患者55例に14週以降もレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(3) 強直間代発作に対する併用療法

1）プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験（成人）[23)]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）。

	例数 a)	週あたりの強直間代発作回数 b)			プラセボ群との差 c)
		観察期間	治療期間	減少率（%）	[95%信頼区間]（p値）
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02，68.24]（p<0.0001）
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	

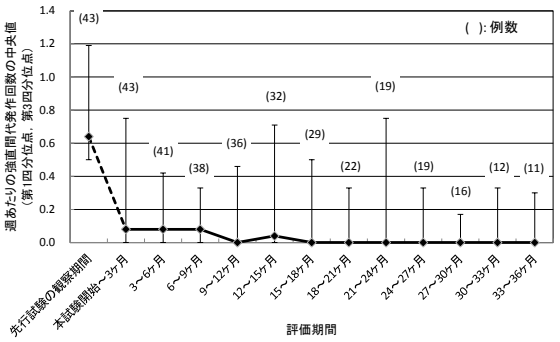
a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

2）小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）[24)]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%，98.18%）であった。

3）長期継続投与試験（成人及び小児）[25)]

プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又はプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用 [26-28)]
古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[26)]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[26)]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[26)]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[26)]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[27)]、聴原性発作マウス[28)]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

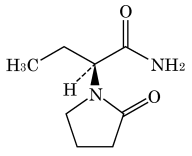
2. 抗てんかん原性作用 [29)]
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用 [26,30,31)]
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[30)]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[26)]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[31)]。

4. 作用機序 [32-38)]
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが[32)]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合[32,33)]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[34)]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[35)]、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制[36)]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[37)]などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる[38)]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム〔Levetiracetam（JAN）〕
化学名：(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
構造式：



分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$
分子量：170.21
融　点：115～119℃
性　状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

※ 最新の添付文書を参照すること

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔包 装〕

イーケプラ点滴静注500mg：6バイアル

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態
3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
4) 社内資料：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析
5) Toublanc, N., et al.：*Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61(2014)
6) Strolin Benedetti, M., et al.：*Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621(2003)
7) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
8) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
9) Brockmöller, J., et al.：*Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529(2005)
10) 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
11) Browne, T.R., et al.：*J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590(2000)
12) Coupez, R., et al.：*Epilepsia* **44**, 171(2003)
13) Ragueneau-Majlessi, I., et al.：*Epilepsia* **43**, 697(2002)
14) Levy, R.H., et al.：*Epilepsy Res.* **46**, 93(2001)
15) Ragueneau-Majlessi, I., et al.：*Epilepsy Res.* **47**, 55(2001)
16) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
17) 井上有史 他：臨床精神薬理 **17**, 413(2014)
18) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
19) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験1）
20) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験2）
21) 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441(2012)
22) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
23) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験
24) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
25) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
26) Klitgaard, H., et al.：*Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191(1998)
27) Gower, A.J., et al.：*Epilepsy Res.* **22**, 207(1995)
28) Gower, A.J., et al.：*Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193(1992)
29) Löscher, W., et al.：*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474(1998)
30) Lamberty, Y., et al.：*Epilepsy Behav.* **1**, 333(2000)
31) Hanon, E., et al.：*Seizure* **10**, 287(2001)
32) Noyer, M., et al.：*Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137(1995)
33) Lynch, B.A., et al.：*Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861(2004)
34) Lukyanetz, E.A., et al.：*Epilepsia* **43**, 9(2002)
35) Pisani, A., et al.：*Epilepsia* **45**, 719(2004)
36) Rigo, J.M., et al.：*Br. J. Pharmacol.* **136**, 659(2002)
37) Margineanu, D.G., et al.：*Pharmacol. Res.* **42**, 281(2000)
38) Kaminski, R.M., et al.：*Neuropharmacology* **54**, 715(2008)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

※ 最新の添付文書を参照すること

1.8.2　効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び用法・用量（案）

現行の「イーケプラ®錠 250 mg、同錠 500 mg（第 9 版：2015 年 2 月改訂）」、「イーケプラ®ドライシロップ 50%（第 5 版：2015 年 11 月改訂）」及び「イーケプラ®点滴静注 500 mg（第 3 版：2015 年 2 月改訂）」を基に、本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付記した。

〔効能・効果〕

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

（下線部分を追加）

〔用法・用量〕

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。

小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【イーケプラドライシロップ 50%】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg（ドライシロップとして 6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では 1 日最高投与量は 3000 mg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行う。

小児：4 歳以上の小児では 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

（変更なし）

1.8.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1　成人の用法・用量（案）の設定根拠

（1）　設定根拠となる臨床試験成績

「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る適応拡大にあたり、成人の用法・用量の設定根拠となる試験は、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び N01159 試験の試験計画の参考とした外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の 2 試験とした。以下に両試験の成績を示す。

1）　N01159 試験成績

N01159 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者を対象に、レベチラセタム

併用投与時の有効性及び安全性を評価した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本試験におけるレベチラセタムの用法・用量として、初回投与量 1000 mg/日から投与を開始し、最初の 8 週間に強直間代発作が認められない被験者は 1000 mg/日を継続投与し、強直間代発作が 1 回でも認められた被験者は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。

N01159 試験の結果を表 1.8.2-1 に示した。

主要評価項目は、治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.75%及び 12.62%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 56.13%［両側 95%信頼区間：44.02%, 68.24%］であった（p<0.0001、共分散分析）。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では 77.8%（91/117 例）であり、プラセボ群の 28.4%（31/109 例）と比べて高かった。評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 29.6%（32/108 例）であり、プラセボ群の 3.1%（3/97 例）と比べて高かった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 57.1%（72/126 例）及びプラセボ群で 52.8%（66/125 例）であった。発現率の高い有害事象（発現率 5%以上）は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（24/126 例、19.0%）、尿中蛋白陽性（10/126 例、7.9%）、発熱、血小板数減少（各 7/126 例、5.6%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（21/125 例、16.8%）、浮動性めまい（9/125 例、7.2%）であった。有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率はレベチラセタム群で 0.8%（1/126 例）、プラセボ群で 3.2%（4/125 例）であった。重篤な有害事象はレベチラセタム群で人工流産、肺炎が各 1 例（0.8%）に、プラセボ群で溺死が 2 例（1.6%）、てんかん、てんかんにおける原因不明の突然死が各 1 例（0.8%）に認められた。全体として、レベチラセタム群の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する成人患者に対してレベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 1.8.2-1　N01159 試験成績

	N01159 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (FAS)	N=109	N=117
治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)		
平均値 ± 標準偏差	13.19 ± 55.54	68.22 ± 34.95
中央値	19.64	76.98
Q1 – Q3	−8.37 – 52.75	53.55 – 99.03
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	−65.69 – 100.00
週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均 (%)		
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	12.62 ± 4.41 [3.93, 21.31]	68.75 ± 4.25 [60.36, 77.13]
群間差 (LEV 群 – PBO 群) [両側 95%信頼区間]	—	56.13 ± 6.15 [44.02, 68.24]
p 値 a)	—	<0.0001
安全性の結果 (SS)	N=125	N=126
有害事象発現例数 (%)	66 (52.8)	72 (57.1)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	17 (13.6)	30 (23.8)
死亡	3 (2.4)	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	4 (3.2)	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	6 (4.8)	4 (3.2)

FAS：Full Analysis Set、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SS：Safety Set
a)　共分散分析
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.2、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.1.1

2） N01057 試験成績

N01057 試験では、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本試験の 16 歳以上の被験者（成人患者集団）におけるレベチラセタムの用法・用量は、N01159 試験とは異なり、初回投与量 1000 mg/日から投与を開始し、強直間代発作発現の有無に関わらず、2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。評価期間では 3000 mg/日を継続して投与した。

N01057 試験の成人患者集団の結果を表 1.8.2-2 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 77.31%（45.17%～100.00%）及びプラセボ群で 45.80%（−2.10%～68.34%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 55.42%及び 28.65%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 26.76%［両側 95%信頼区間：5.76%, 47.77%］であった。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では 73.9%（51/69 例）であり、プラセボ群の 47.4%（36/76 例）と比べて高かった。また、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 36.4%（24/66 例）であり、プラセボ群の 9.7%（7/72 例）と比べて高かった。N01057 試験の成人患者集団の結果は、N01159 試験の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 71.8%（51/71 例）及びプラセボ群で 71.1%（54/76 例）であった。発現率の高い有害事象（発現率 10%以上）は、レベチラセタム群では疲労、鼻咽頭炎、頭痛（各 8/71 例、11.3%）であり、プラセボ群では頭痛（8/76 例、10.5%）であった。有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率は、レベチラセタム群で 5.6%（4/71 例）及びプラセボ群で 6.6%（5/76 例）であった。重篤な有害事象は、レベチラセタム群で 4 例（5.6%）及びプラセボ群で 9 例（11.8%）に認められた。全体として、レベチラセタム群の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する成人患者に対して、レベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 1.8.2-2　N01057 試験成績

	N01057 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (成人 ITT 集団)	N=76	N=71
治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)		
例数	76	69
平均値 ± 標準偏差	28.55 ± 68.57	55.53 ± 59.02
中央値	45.80	77.31
Q1 – Q3	−2.10 – 68.34	45.17 – 100.00
最小値 – 最大値	−363.00 – 100.00	−147.38 – 100.00
週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均 (%)		
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	28.65 ± 7.33 [14.16, 43.15]	55.42 ± 7.69 [40.21, 70.63]
群間差 (LEV 群 – PBO 群) [両側 95%信頼区間]	—	26.76 ± 10.63 [5.76, 47.77]
安全性の結果 (成人 ITT 集団)	N=76	N=71
有害事象発現例数 (%)	54 (71.1)	51 (71.8)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	24 (31.6)	29 (40.8)
死亡	0	1 (1.4)
重篤な有害事象発現例数 (%)	9 (11.8)	4 (5.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	5 (6.6) [a)]	2 (2.8)

ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　プラセボ群の 1 例（被験者番号 129/826）に認められた有害事象（人工流産）について、症例報告書に矛盾する情報があり（データクリーニング時にその矛盾は発見されなかった）、誤って「治験薬投与中止」ではなく「治験薬用量変更」としてデータベースに入力されたため、本表で修正した。再解析 Table 8.3 では、本被験者は治験薬の投与中止に至った有害事象例としてカウントされていない

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.17、Table 8.3

（2）　成人の用法・用量（案）の妥当性について

1）　推奨 1 日用量及び 1 日最高用量の妥当性

前項に記載のとおり、N01159 試験及び N01057 試験の結果から、成人の強直間代発作に対する併用療法としてのレベチラセタム 1000～3000 mg/日の有効性が確認され、忍容性は良好であった。

N01159 試験では用法・用量として「1000 mg/日から投与開始し、強直間代発作発現の有無に基づき、1000 mg/日を継続投与又は 3000 mg/日へ増量する」試験デザインを採用し、部分発作に対する併用療法と同様に、推奨 1 日用量を 1000 mg/日、1 日最高用量を 3000 mg/日と設定することが適切であるかを検討した。

推奨 1 日用量については、以下の結果に基づき、1000 mg/日と設定することが適切であると判断した。

- ✓ 投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず 1000 mg/日を継続投与した被験者は、レベチラセタム群の SS では 126 例中 53 例（42.1%）であり、FAS では 117 例中 49 例（41.9%）であった。
- ✓ 1000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）が 100.00%（81.20%～100.00%）であり、強直間代発作回数の顕著な減少が認められた。
- ✓ 同様に、1000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間の 50%レスポンダーレートは 93.9%（46/49 例）であり、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は 57.1%（24/42 例）であった。

- ✓ 1000 mg/日投与の被験者集団では、有害事象発現率は 54.7%（29/53 例）であり、重篤な有害事象発現率は 1.9%（1/53 例）であった。最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（11 例、20.8%）であり、次いで下痢、発熱、血小板数減少、尿中蛋白陽性（各 3 例、5.7%）であった。有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は妊娠及び人工流産（同一症例）が 1 例であった。重篤な有害事象は、人工流産が 1 例認められた。全体として、有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、レベチラセタム 1000 mg/日の良好な忍容性が確認された。

1 日最高用量については、以下の結果に基づき、3000 mg/日と設定することが適切であると判断した。

- ✓ 投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ 3000 mg/日へ増量した被験者は、レベチラセタム群の SS では 126 例中 73 例（57.9%）であり、FAS では 117 例中 68 例（58.1%）であった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 66.42%（35.17%～79.87%）であり、プラセボ群の 19.64%（−8.37%～52.75%）より高かった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間の 50%レスポンダーレートは 66.2%（45/68 例）、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は 12.1%（8/66 例）であり、それぞれプラセボ群の 28.4%（31/109 例）及び 3.1%（3/97 例）と比較して高かった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、有害事象発現率は 58.9%（43/73 例）であり、重篤な有害事象発現率は 1.4%（1/73 例）であった。最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（13 例、17.8%）であり、次いで尿中蛋白陽性（7 例、9.6%）であった。有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、肺炎が 1 例認められた。レベチラセタム 1000 mg/日投与と 3000 mg/日投与の被験者集団で発現した有害事象の種類及びその発現率に大きな違いはなく、増量に伴う安全性上のリスクは低いと考えられた。

以上、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は 1000 mg/日から認められ、更に 3000 mg/日へ増量した被験者においても同様にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められた。更に、1000 mg/日投与及び 3000 mg/日投与で安全性に新たな問題は認められなかったことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても 1000～3000 mg/日の用量範囲を設定し、推奨 1 日用量は 1000 mg/日、1 日最高用量は 3000 mg/日とすることが適切であると判断した。

2） 開始用量

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法の開始用量は 1000 mg/日である。強直間代発作に対する併用療法でも開始用量を 1000 mg/日とすることの妥当性について、N01159 試験の成績から検討した。

N01159 試験の投与開始後 4 週間（1000 mg/日投与）における有効性及び安全性の結果を表 1.8.2-3 に示した。

併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群の投与開始0～2週で100.00%（70.90%～100.00%）、投与開始2～4週で100.00%（38.93%～100.00%）であり、プラセボ群の投与開始0～2週の28.57%（−28.57%～100.00%）及び投与開始2～4週の14.29%（−31.80%～100.00%）と比較してレベチラセタム群では投与開始早期から高い強直間代発作抑制効果が確認された。また、有害事象発現率は投与開始0～2週ではレベチラセタム群24.6%（31/126例）及びプラセボ群14.4%（18/125例）、次の2週間（投与開始2～4週）ではいずれも9.8%（12/123例）と低下し、レベチラセタム群で発現率5%以上の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても開始用量は1000 mg/日と設定することが適切であると考えた。

表 1.8.2-3　投与開始後 4 週間における有効性及び安全性の結果：N01159 試験

	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (FAS)：併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)		
投与開始 0～2 週 (1000 mg/日投与)		
例数	109	117
平均値 ± 標準偏差	12.49 ± 90.13	79.94 ± 35.50
中央値	28.57	100.00
Q1 – Q3	−28.57 – 100.00	70.90 – 100.00
最小値 – 最大値	−278.57 – 100.00	−38.10 – 100.00
投与開始 2～4 週 (1000 mg/日投与)		
例数	108	115
平均値 ± 標準偏差	1.57 ± 112.49	60.48 ± 64.64
中央値	14.29	100.00
Q1 – Q3	−31.80 – 100.00	38.93 – 100.00
最小値 – 最大値	−489.29 – 100.00	−180.61 – 100.00
安全性の結果 (SS)：有害事象発現例数の概要		
投与開始 0～2 週 (1000 mg/日投与)		
例数	125	126
有害事象発現例数 (%)	18 (14.4)	31 (24.6)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	12 (9.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	2 (1.6)
投与開始 2～4 週 (1000 mg/日投与)		
例数	123	123
有害事象発現例数 (%)	12 (9.8)	12 (9.8)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.3)	2 (1.6)
死亡	1 (0.8)	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	1 (0.8)

FAS：Full Analysis Set、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SS：Safety Set
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.21、Table 8.11

3） 増量方法

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法では、増量時には 2 週ごとに 1000 mg/日ずつと設定されている。強直間代発作に対する併用療法でも同様に、2 週ごとに 1000 mg/日ずつの増量方法とすることについて、N01159 試験の成績から妥当性を検討した。

N01159 試験では、1000 mg/日から投与を開始し、最初の 8 週間に強直間代発作がみられなければ 1000 mg/日を継続して投与した。投与開始 0～4 週に強直間代発作がみられた場合は、投与開始 0～4 週に 1000 mg/日を投与後、投与開始 4～6 週は 2000 mg/日、投与開始 6～12 週は 3000 mg/日を投与した。投与開始 4～8 週に強直間代発作がみられた場合は、投与開始 0～8 週に 1000 mg/日を投与後、投与開始 8～10 週は 2000 mg/日、投与開始 10～12 週は 3000 mg/日を投与した。

N01159 試験の投与開始後 12 週間の有害事象発現例数の概要を表 1.8.2-4 に示した。

レベチラセタム群で投与開始 0～4 週に強直間代発作を発現し増量した被験者は 126 例中 58 例であった。これらの被験者集団における有害事象発現率は、投与開始 2～4 週（1000 mg/日投与）では 8.6%（5/58 例）、投与開始 4～6 週（2000 mg/日投与）では 13.8%（8/58 例）、投与開始 6～8 週（3000 mg/日投与）では 6.9%（4/58 例）であった。投与開始 4～8 週に強直間代発作を発現し増量した被験者は 126 例中 15 例であり、これらの被験者集団における有害事象発現率は、投与開始 6～8 週（1000 mg/日投与）では 20.0%（3/15 例）、投与開始 8～10 週（2000 mg/日投与）では 13.3%（2/15 例）、投与開始 10～12 週（3000 mg/日投与）では 20.0%（3/15 例）であった。いずれの場合も、1000 mg/日から 2000 mg/日及び 2000 mg/日から 3000 mg/日へ増量した時の有害事象発現率は、1000 mg/日を継続して投与した場合の有害事象発現率（4.4%～24.5%）と大きな違いはみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率でも同様の傾向が認められた。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても 2 週ごとに 1000 mg/日ずつの増量方法で安全性に問題がないと考えられた。

表 1.8.2-4　有害事象発現例数の概要（投与開始 0～12 週）：N01159 試験（SS）

	PBO 群 (N=125)	LEV 群		
		1000 mg/日 [a] (N=53)	3000 mg/日 [b] (N=73)	
		発作の発現なし	投与開始 0～4 週で発作発現し増量	投与開始 4～8 週で発作発現し増量
投与開始 0～2 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	125	53	58	15
有害事象発現例数 (%)	18 (14.4)	13 (24.5)	13 (22.4)	5 (33.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	4 (7.5)	6 (10.3)	2 (13.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	2 (3.8)	0	0
投与開始 2～4 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	123	50	58	15
有害事象発現例数 (%)	12 (9.8)	5 (10.0)	5 (8.6)	2 (13.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.3)	0	2 (3.4)	0
死亡	1 (0.8)	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0
投与開始 4～6 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	1000 mg/日
例数	120	48	58	15
有害事象発現例数 (%)	16 (13.3)	5 (10.4)	8 (13.8)	1 (6.7)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	5 (4.2)	1 (2.1)	3 (5.2)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
投与開始 6～8 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	1000 mg/日
例数	119	47	58	15
有害事象発現例数 (%)	12 (10.1)	9 (19.1)	4 (6.9)	3 (20.0)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.4)	3 (6.4)	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
投与開始 8～10 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	2000 mg/日
例数	117	46	58	15
有害事象発現例数 (%)	6 (5.1)	7 (15.2)	7 (12.1)	2 (13.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	3 (2.6)	3 (6.5)	2 (3.4)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.9)	0	0	0
投与開始 10～12 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	3000 mg/日
例数	112	45	58	15
有害事象発現例数 (%)	10 (8.9)	2 (4.4)	7 (12.1)	3 (20.0)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	2 (1.8)	1 (2.2)	4 (6.9)	1 (6.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者

b)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む

再解析（5.3.5.4.1）Table 8.12

以上、N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団の結果から、成人の強直間代発作に対する併用療法として、レベチラセタムの有効性が検証された。成人患者に対する強直間代発作の用法・用量については、N01159 試験の結果から既承認の部分発作と同一の用法・用量とすることが適切であると考えた。

1.8.2.2.2　小児の用法・用量（案）の設定根拠

（1）　強直間代発作を有する小児を対象とした国内試験についての機構の見解

本邦で実施した非盲検非対照試験（N01363 試験）の結果から小児の強直間代発作に対するレベチラセタムの有効性及び安全性の評価をすることについて、機構との医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）における見解を踏まえ、以下の条件を満たしているかを検討した（2.5.1 項参照）。

- ✓ 成人の[redacted]が検証されること。
- ✓ 成人と[redacted]いないこと。
- ✓ 成人の[redacted]認められないこと。
- ✓ [redacted]結果は、[redacted]、承認申請時に同時に提出可能であること。

各項に対する検討結果の概要を以下に示す。

1）　成人の[redacted]が検証されること。

[redacted]の成人患者集団の結果から、成人患者の[redacted]が検証された[redacted]。

2）　成人と[redacted]いないこと。

[redacted]にあたって、[redacted]を実施した。その結果、[redacted]と判断され、[redacted]した。

成人[redacted]した結果、[redacted]報告されている[redacted]。

3）　**成人の[redacted]認められないこと。**

成人の[redacted]検討した[redacted]。その結果、成人の[redacted]を設定した。

4）　**[redacted]結果は、[redacted]、承認申請時に同時に提出可能であること。**

本承認申請にあたり、[redacted]実施した。[redacted]承認申請時に同時に提出した。

（2）　設定根拠となる臨床試験成績

前項の条件をすべて満たしていることを踏まえ、「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る適応拡大にあたり、小児の用法・用量の設定根拠となる試験は、国内第 III 相試験（N01363 試験）及び外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の 2 試験とした。以下に両試験の成績を示す。

1）　N01363 試験成績

N01363 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した非盲検非対照試験である。

本試験の用法・用量は、部分発作を有する小児てんかん患者対象の国内第 III 相試験（N01223 試験[注 1)]）を基に計画され、初回投与量 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）から投与を開始し、強直間代発作発現の有無に関わらず、2 週ごとに 20 mg/kg/日（1000 mg/日）ずつ 60 mg/kg/日（3000 mg/日）まで増量した。評価期間では 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を継続して投与した。

本試験で治験薬が投与された被験者の年齢は 4～15 歳であり、内訳は、4～8 歳未満が 4 例、8～12 歳未満が 2 例、12～16 歳未満が 7 例であった。

本試験の結果を表 1.8.2-5 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。また、増量ごとの週

注1) N01223試験（一部変更承認申請資料［小児用量］：CTD 5.3.5.2.1）：日本人小児てんかん患者を対象とした有効性、安全性及び薬物動態を検討する第III相試験

あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、投与開始 0～2 週（20 mg/kg/日又は 1000 mg/日）では 100.00%（52.94%～100.00%）、投与開始 2～4 週（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日）では 100.00%（−23.93%～100.00%）、投与開始 4～8 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日）では 86.45%（22.76%～100.00%）であり、投与開始早期から強直間代発作抑制効果が確認された。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは 53.8%（7/13 例）であった。また、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は 16.7%（2/12 例）であった。

N01363 試験における有害事象発現率は 100.0%（13/13 例）であり、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎、痙攣、傾眠（各 3/13 例、23.1%）であり、次いで下痢（2/13 例、15.4%）が高かった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

以上より、日本人小児てんかん患者にレベチラセタム 20～60 mg/kg/日（1000～3000 mg/日）を併用投与した時の強直間代発作に対する有効性及び良好な忍容性が確認された。

表 1.8.2-5　N01363 試験成績

	レベチラセタム投与例
有効性の結果 (FAS)	N=13
治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	45.47 ± 50.34
中央値	56.52
Q1 – Q3	1.01 – 89.08
最小値 – 最大値	−45.4 – 100.0
中央値の 95%信頼区間	−15.74, 98.18
安全性の結果 (SS)	N=13
有害事象発現例数 (%)	13 (100)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	5 (38.5)
死亡	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (7.7)

FAS：Full Analysis Set、SS：Safety Set
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.1、Table 10.1

2）　N01057 試験成績

本試験の 16 歳未満の被験者（小児患者集団）におけるレベチラセタムの用法・用量は、N01363 試験と同様であり、初回投与量 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）から投与を開始し、強直間代発作発現の有無に関わらず、2 週ごとに 20 mg/kg/日（1000 mg/日）ずつ 60 mg/kg/日（3000 mg/日）まで増量した。評価期間では 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を継続して投与した。

本試験で治験薬が投与された被験者（小児患者集団）の年齢は 5～15 歳であり、内訳は、4～8 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 1 例、8～12 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 2 例、12～16 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 5 例であった。

本試験の小児患者集団の結果を表 1.8.2-6 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 77.97%（34.29%～89.18%）及びプラセボ群で 21.68%（−16.74%～71.97%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞ

れ 63.24%及び 25.45%であり、その群間差（レベチラセタム群 － プラセボ群）は 37.78%［両側 95%信頼区間 : −8.95%, 84.52%］であった。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では 66.7%（6/9 例）であり、プラセボ群の 25.0%（2/8 例）と比べて高かった。また、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 37.5%（3/8 例）であり、プラセボ群の 28.6%（2/7 例）と比べて高かった。N01057 試験の小児患者集団の結果は、N01363 試験の結果を支持するものであった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 66.7%（6/9 例）及びプラセボ群で 62.5%（5/8 例）であり、両投与群共に重篤な有害事象は認められなかった。最も発現率の高い有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（3/9 例、33.3%）であり、プラセボ群では頭痛（2/8 例、25.0%）であった。両投与群共に有害事象はすべて、重症度が軽度又は中等度であった。全体として、レベチラセタム群の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する小児患者に対してレベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 1.8.2-6　N01057 試験成績

	N01057 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (小児 ITT 集団)	N=8	N=9
治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)		
例数	8	9
平均値 ± 標準偏差	25.90 ± 55.21	62.84 ± 35.92
中央値	21.68	77.97
Q1 – Q3	−16.74 – 71.97	34.29 – 89.18
最小値 – 最大値	−46.62 – 100.00	8.01 – 100.00
週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均 (%)		
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	25.45 ± 15.85 [−8.55, 59.45]	63.24 ± 14.94 [31.18, 95.29]
群間差 (LEV 群 – PBO 群) [両側 95%信頼区間]	—	37.78 ± 21.79 [−8.95, 84.52]
安全性の結果 (小児 ITT 集団)	N=8	N=9
有害事象発現例数 (%)	5 (62.5)	6 (66.7)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (12.5)	3 (33.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0

ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.18、Table 8.4

（3）　小児の用法・用量（案）の妥当性について

1）　推奨 1 日用量の妥当性

前項に記載のとおり、N01363 試験及び N01057 試験の結果から、小児患者に対して 20 mg/kg/日を開始用量として、60 mg/kg/日まで併用投与（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日を開始用量として、3000 mg/日まで投与）した時の有効性が確認され、更に良好な忍容性が確認された。

推奨 1 日用量について、N01363 試験の試験デザインでは、20 mg/kg/日を継続的に投与した時の有効性を厳密に評価することはできないが、投与開始後の週あたりの強直間代発作回数減少率の推移を探索的に検討した。以下の結果に基づき、20 mg/kg/日投与による本剤の有効性が示唆された。

- ✓ N01363 試験の増量ごとの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は、投与開始 0～2 週（20 mg/kg/日又は 1000 mg/日投与）及び投与開始 2～4 週（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日投与）

ではいずれも 100.00%であり、投与開始 4～8 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日投与）では 86.45%であった。投与開始 8～12 週から投与開始 20～24 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日投与）は、42.86%～71.43%の範囲であった。

以上の結果に加え、成人では N01159 試験の結果に基づき、推奨 1 日用量を 1000 mg/日、1 日最高用量を 3000 mg/日と設定することを勘案すると、強直間代発作を有する小児においても、部分発作に対する用法・用量と同様に、20 mg/kg/日を推奨 1 日用量と設定し、臨床症状に応じ 1 日最高用量 60 mg/kg/日まで増量することが適切であると判断した。

2） 増量方法

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法では、増量は 2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつと設定されている。強直間代発作に対する併用療法でも同様に、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつの増量方法とすることについて、妥当性を検討した。

N01363 試験の増量期間における有害事象発現例数の概要を表 1.8.2-7 に示した。

増量期間（2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ、40 mg/kg/日まで増量する期間）における有害事象発現状況を確認した結果、増量期間に有害事象は 8 例（61.5%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例（30.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は傾眠が 3 例（23.1%）、運動緩慢、頭痛が各 1 例（7.7%）であり、重症度はすべて軽度又は中等度であった。13 歳の男性被験者 1 例が治験薬の投与中止に至った。本被験者はレベチラセタムの投与開始日に頭痛及び傾眠を発現し、4 日目に治験薬の投与を中止した。いずれも重篤な有害事象ではなかった。傾眠は、部分発作を有する成人及び小児を対象とした臨床試験でも増量期間で発現率が高く、レベチラセタム投与開始後早期に発現する有害事象であり、強直間代発作を有する患者に特有の有害事象ではないと考えられた。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつの増量方法が適切であると判断した。

表 1.8.2-7　増量期間の有害事象発現例数の概要：N01363 試験（SS）

	レベチラセタム投与例 (N=13)
例数	13
有害事象	8 (61.5)
因果関係が否定できない有害事象	4 (30.8)
死亡	0
重篤な有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (7.7)
因果関係が否定できない有害事象の内訳	
神経系障害	4 (30.8)
傾眠	3 (23.1)
運動緩慢	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 10.2、Table 10.9

以上、N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団の結果から、強直間代発作に対する併用療法としてのレベチラセタムの有効性及び良好な忍容性が認められ、小児患者に対する用法・用量については、N01363 試験の結果から既承認の部分発作と同一の用法・用量が適応可能であると考えた。

1.8.2.2.3　強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床研究に関する公表文献調査

前述のとおり、国内外第 III 相臨床試験成績に基づき、本邦における強直間代発作に対するレベチラセタム併用療法は、てんかん症候群を特発性全般てんかんに限定せず、症候性全般てんかんも含めた「強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者」に適用できると判断した。

本妥当性を補完するため、以下の公表文献調査を実施した。

（1）　てんかん症候群別に係るレベチラセタムの有効性について

2.5.1.4 項に記載したとおり、本承認申請で評価資料とした有効性を検討した試験（N01159 試験、N01363 試験及び N01361 試験）では対象集団を特発性全般てんかんに限定せず、症候性全般てんかん患者も含めた強直間代発作（二次性全般化発作を除く）を有するすべてのてんかん患者を対象としており、外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の対象集団（特発性全般てんかん患者のみ）とは異なった。そこで、症候性全般てんかん患者も含めた全般てんかん患者に対するレベチラセタムの有効性に関し、てんかん症候群別の知見を補完するため、公表文献調査を実施した。

UCB の文献検索システムにより下記の条件で検索を行った。

- 特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者を対象にレベチラセタムの有効性を検討した臨床研究
- 2005 年以降の 10 年間に公表された文献
- 公表論文

その結果、72 報が該当し、そのうち特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の患者数とそれぞれに対するレベチラセタムの有効性が記載されている論文は 4 報が該当した。これらに 2004 年の 1 報を加えた 5 報から得られた、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者に対するレベチラセタムの有効性を表 1.8.2-8 に示した。

表 1.8.2-8　てんかん症候群別のレベチラセタムの有効性に係る文献情報

著者	患者数 年齢	てんかん症候群別の 患者数	特発性全般てんかんと症候性全般てんかん に対するレベチラセタムの有効性
Tan [2)]	26 例 14 ヵ月～ 10 歳	West 症候群: 1 Lennox-Gastaut 症候群: 4 症候性全般てんかん: 10 特発性全般てんかん: 0 潜因性部分てんかん: 2 症候性部分てんかん: 9	全発作に対する 50%レスポンダーレートは、全体で 61%（16/26 例）であった。 症候性全般てんかん患者の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 60%（6/10 例）であり、West 症候群の患者では 100%（1/1 例）、Lennox-Gastaut 症候群の患者では 50%（2/4 例）であった。 [強直間代発作に対する有効性] 50%レスポンダーレートは 55%（5/9 例）であった（特発性全般てんかん又は症候性全般てんかんかの詳細は不明）。
Obeid [3)]	32 例 1～19 歳	特発性全般てんかん: 6 特発性部分及び全般てんかん: 5 症候性全般てんかん: 5 症候性部分及び全般てんかん: 5 特発性部分てんかん: 5 症候性部分てんかん: 6	特発性全般てんかん患者 6 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 50%（3/6 例）、症候性全般てんかん患者 5 例では 20%（1/5 例）であった。発作消失が認められた患者は、症候性全般てんかん患者の 50%レスポンダー1 例であった。 [強直間代発作に対する有効性] 50%レスポンダーレートは 50%（1/2 例）であった（特発性全般てんかん又は症候性全般てんかんかの詳細は不明）。
Bilo [4)]	202 例 7～93 歳	特発性全般てんかん: 48 症候性全般てんかん: 8 特発性部分てんかん: 2 潜因性部分てんかん: 57 症候性部分てんかん: 87	特発性全般てんかん患者 48 例のうち、レベチラセタムによる治療を 6 ヵ月以上受けており、既存の抗てんかん薬にレベチラセタムを追加した、又はレベチラセタムに切り替えた患者 26 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 69.2%（18/26 例）であった。また、発作消失例の割合は 42.3%（11/26 例）であった。 症候性全般てんかん患者 8 例のうち、レベチラセタムによる治療を 6 ヵ月以上受けており、既存の抗てんかん薬にレベチラセタムを追加した、又はレベチラセタムに切り替えた患者 6 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 16.7%（1/6 例）であった。 [強直間代発作に対する有効性] 記載なし
Callenbach [5)]	33 例 4.2～ 15.6 歳	症候性部分てんかん: 11 潜因性部分てんかん: 8 若年欠神てんかん: 1 特発性全般てんかん: 2 ミオクロニー失立発作てんかん: 1 症候性全般てんかん: 8 焦点性か全般性か決定できないてんかん: 1 不明: 1	特発性全般てんかん患者 2 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは、50.0%（1/2 例）であった。 症候性全般てんかん患者 8 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 62.5%（5/8 例）であり、このうち 2 例は発作消失例であった。 [強直間代発作に対する有効性] 強直間代発作を有する患者 2 例は、いずれも 50%レスポンダーであった。

50%レスポンダーレート：発作回数が 50%以上又は 50%超減少した患者の割合

表 1.8.2-8　てんかん症候群別のレベチラセタムの有効性に係る文献情報（続き）

著者	患者数 年齢	てんかん症候群別の 患者数	特発性全般てんかんと症候性全般てんかん に対するレベチラセタムの有効性
Ng[6]	30 例 6 ヵ月～ 15 歳未満	特発性全般てんかん: 8 症候性全般てんかん: 9 潜因性全般てんかん: 4 特発性部分てんかん: 1 症候性部分てんかん: 5 部分てんかん: 2 非てんかん性の単発作: 1	〔注射剤による検討〕 特発性全般てんかん患者 8 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 7 例の全発作に対する投与後 24 時間の 50%レスポンダーレートは 100%（7/7 例）であり、このうち 4 例は発作消失例であった。 症候性全般てんかん患者 9 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 8 例の全発作に対する投与後 24 時間の 50%レスポンダーレートは 100%（8/8 例）であり、このうち 3 例は発作消失例であった。 [強直間代発作に対する有効性] ベースラインの発作型が強直間代発作のみであった特発性全般てんかん患者 2 例では、いずれもレベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められ、レベチラセタム投与 24 時間後に 1 例が発作消失例、1 例が 50%レスポンダーであった。 ベースラインの発作型が強直間代発作のみであった症候性全般てんかん患者 4 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 3 例はいずれも 50%レスポンダーであり、そのうち 1 例は発作消失例であった。

50%レスポンダーレート：発作回数が 50%以上又は 50%超減少した患者の割合

公表文献では、特発性全般てんかん及び症候性全般てんかんに対するレベチラセタムの有効性は、様々なてんかん症候群と共に検討されていたため、参考となる症例は少数例であり、発作型別の評価は少なく、全発作に対する抑制効果が主に評価されていた。症候性全般てんかん患者に比べて特発性全般てんかん患者で高い有効性を示す文献が多かったが、症候性全般てんかんに対する発作抑制効果はすべての文献で認められていた。また、強直間代発作に対する有効性の検討は、少数例であったが、発作消失及び 50%以上の発作回数の減少が報告されており、強直間代発作に対するレベチラセタムの発作抑制効果が認められた。

これらの結果は、学会で発表された抄録又はポスターでも同様であった[7～17]。

以上から、全般てんかん患者の全般発作（強直間代発作を含む）に対し、レベチラセタムは、特発性のみならず、症候性と他の全般てんかんにおいても有効であると考えられた。

（2）　小児集団におけるレベチラセタムの有効性について

2.5.1.1 項に記載のとおり、強直間代発作は、部分発作と同様に、小児、成人及び高齢者を問わず幅広くすべての年代に発現するてんかん発作であることが知られているが、国内外臨床試験では強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの使用実績が少ないことから、本剤の小児集団における有効性に関する知見を補完するため、公表文献調査を実施した。

UCB の文献検索システムにより下記の条件で検索を行った。

- 強直間代発作を有する小児を対象にレベチラセタムの有効性を検討した臨床研究
- 2005 年以降の 10 年間に公表された文献

・　公表論文

その結果、91 報が該当し、そのうち強直間代発作を有する患者数とレベチラセタムの有効性が記載されている論文は 5 報が該当した。これらの文献から得られた、強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性を表 1.8.2-9 に示した。

表 1.8.2-9　強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性に係る文献情報

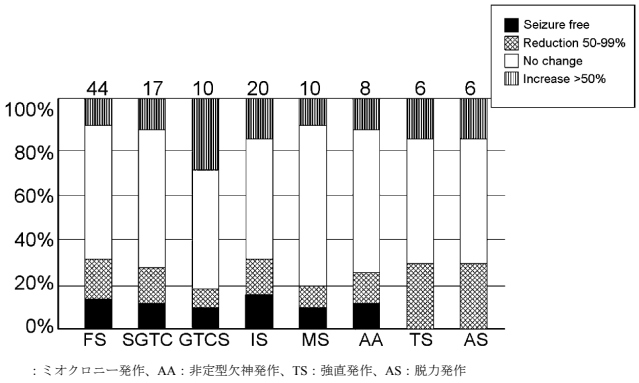
著者	患者数 年齢	発作型別の患者数	レベチラセタムの有効性
Grosso [18]	81 例 2～ 46 ヵ月	部分発作: 44 二次性全般化発作: 17 強直間代発作: 10 Infantile spasms: 20 ミオクロニー発作: 10 非定型欠神発作: 8 強直発作: 6 脱力発作: 6	 ：ミオクロニー発作、AA：非定型欠神発作、TS：強直発作、AS：脱力発作 レベチラセタムの発作型別の有効性
Krief [19]	28 例 2 週～ 22 ヵ月	強直間代発作: 11 ミオクロニー発作: 2 Infantile spasms: 5 強直発作: 1 Mixed type (Lennox-Gastaut): 1 部分発作: 8	強直間代発作を有する患者 11 例では、発作消失が 3 例、発作減少が 6 例、改善せずが 1 例、評価不明が 1 例であった。
Callenbach [5]	33 例 4.2～ 15.6 歳	単純部分発作: 2 複雑部分発作: 19 二次性全般化発作: 10 強直間代発作: 2 強直発作: 4 脱力発作: 1 ミオクロニー発作: 4 欠神発作: 6 分類不能: 1	強直間代発作を有する患者 2 例には、いずれも 50%超の発作回数減少が認められた。
Tonekaboni [20]	46 例 0.6～15 歳	全般発作: 17 部分発作: 9 Mixed type: 16 不明: 4	全般発作のうち強直間代発作を有する患者 5 例の発作回数減少率は、75%～99%が 3 例、50%～74%が 1 例であった。また、悪化が 1 例認められた。

表 1.8.2-9　強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性に係る文献情報（続き）

著者	患者数 年齢	発作型別の患者数	レベチラセタムの有効性
Elberry[21)]	22 例 4～19 歳	強直間代発作: 13 強直発作: 6 ミオクロニー発作: 2 部分発作: 1	強直間代発作を有する患者 13 例における有効性は以下のとおりであった。 1.　4 歳/女、発作消失（1 年以上、脳波正常） 2.　6 歳/女、発作消失（脳波正常） 3.　9 歳/男、発作消失（1 年以上、脳波正常） 4.　9 歳/男、発作消失（7 ヵ月以上、脳波正常） 5.　9 歳/男、発作消失（1 年以上、脳波正常） 6.　10 歳/男、発作残存 7.　11 歳/女、発作消失（1 年以上、脳波正常） 8.　14 歳/女、発作回数減少 9.　14 歳/女、発作回数減少 10.　18 歳/男、発作回数減少 11.　18 歳/男、発作消失（8 ヵ月以上） 12.　18 歳/男、発作回数減少 13.　19 歳/男、発作消失（8 ヵ月以上、脳波正常）

強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性は、公表文献ではいずれも少数例を対象に、様々なてんかん発作型と一緒に検討されていた。低年齢層の患者を含む小児を対象に検討されたこれらの文献では、多くの患者で強直間代発作の消失及び 50%以上の発作回数減少が認められた。

以上から、強直間代発作を有する小児に対し、レベチラセタムは成人と同様に有効であると考えられた。

1.8.2.2.4　注射剤における用法・用量（案）の設定根拠

レベチラセタム注射剤を用いた強直間代発作に対する有効性検証試験は実施していない。しかし、レベチラセタム注射剤はレベチラセタム経口製剤の代替療法であり、その用法・用量として、既承認の部分発作ではレベチラセタム経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数が設定されている。そのため、強直間代発作に対しても、レベチラセタム注射剤の用法・用量は、経口製剤と同一とすることが適切であると考えた。

1.8.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

現行の「イーケプラ®錠 250 mg、同錠 500 mg（第 9 版：2015 年 2 月改訂）」、「イーケプラ®ドライシロップ 50%（第 5 版：2015 年 11 月改訂）」及び「イーケプラ®点滴静注 500 mg（第 3 版：2015 年 2 月改訂）」を基に、本承認申請資料の情報を加味して、「使用上の注意（案）」を設定した。

以下に、「使用上の注意（案）」として、現行の添付文書より、追加・変更となる箇所を下線で示し、その設定根拠を記載した。

〔禁　忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

変更なし。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1 日投与量	1000～3000 mg	1000～2000 mg	500～1500 mg	500～1000 mg	500～1000 mg	
通常投与量	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 1 回	250 mg
最高投与量	1 回 1500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 2 回	1 回 750 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 1 回	500 mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

1. 本剤は、希釈してから投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
2. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
3. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1 日投与量	1000～3000 mg	1000～2000 mg	500～1500 mg	500～1000 mg	500～1000 mg	
通常投与量	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 1 回	250 mg
最高投与量	1 回 1500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 2 回	1 回 750 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 1 回	500 mg

4. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。
5. 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること［国内外の臨床試験において、5 日間以上の点滴静脈内投与の使用経験はない］。

［設定根拠］

経口剤の 1.及び注射剤の 2.は、強直間代発作の患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤は他の抗てんかん薬との併用療法で薬剤の評価を行っており、単独での使用経験はないため設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

変更なし。

2. 重要な基本的注意

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

(5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

(5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

［設定根拠］

(5) について、本項は部分発作に対する単剤療法に関する基本的注意であることを明示した。

3. 副作用

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

［部分発作に対する単剤療法］

成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 71 例のうち、39 例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加（1.4%）、γ-GTP 増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

［部分発作に対する併用療法］

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 543 例のうち、490 例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 73 例のうち、43 例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

［強直間代発作に対する併用療法］

成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例(日本人39例を含む)のうち、46例(21.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 13 例のうち、6 例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図 QT 延長（15.4%）であった。

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明*）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明*）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **重篤な血液障害**（頻度不明*）

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **肝不全、肝炎**（頻度不明*）

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **膵炎**（頻度不明*）

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **攻撃性、自殺企図**（1%未満）

易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **横紋筋融解症**（頻度不明*）

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		

泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

＜注射剤における試験成績＞

［部分発作に対する併用療法］

成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16 歳以上）てんかん患者 16 例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から 15 分間点滴静脈内投与（4 日間）に切り替えたとき、3 例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各 1 例（6.3%）であった。

＜経口剤における試験成績＞

［部分発作に対する単剤療法］

成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 71 例のうち、39 例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加（1.4%）、γ-GTP 増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

［部分発作に対する併用療法］

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 543 例のうち、490 例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 73 例のうち、43 例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。

また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

［強直間代発作に対する併用療法］
成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例(日本人39例を含む)のうち、46例(21.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。
小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 13 例のうち、6 例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図 QT 延長（15.4%）であった。

(1)　重大な副作用

1)　**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)　**薬剤性過敏症症候群**（頻度不明*）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3)　**重篤な血液障害**（頻度不明*）
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)　**肝不全、肝炎**（頻度不明*）
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)　**膵炎**（頻度不明*）
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)　**攻撃性、自殺企図**（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7)　**横紋筋融解症**（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適

切な処置を行うこと。

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿･生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、注射部位炎症[注)]、注射部位疼痛[注)]、注射部位腫脹[注)]	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

＊ 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

［設定根拠］

強直間代発作に対する併用療法に係る成人対象の日中共同プラセボ対照比較試験（N01159 試験）、

小児対象の国内第 III 相試験（N01363 試験）及び両試験の日本人被験者が参加した長期継続投与試験（N01361 試験）でみられた副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）について、その概要を追加し、記載整備を行った。

その他の副作用については、「強直間代発作に対する併用療法：小児」の臨床検査値異常（副作用）として提示した「心電図 QT 延長」について、「部分発作に対する単剤療法」、「部分発作に対する併用療法」及び「強直間代発作に対する併用療法：成人」での発現状況も勘案し、「1%未満」の副作用として追加した。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

変更なし。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第 3 トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の 60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の 4～5 倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］

変更なし。

6. 小児等への投与

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4 歳未満での使用経験がなく、4～16 歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていな

い。

［設定根拠］

（2）について、本項は部分発作に対する単剤療法に関する情報であることを明示した。

7.　過量投与

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】

（1）症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に 15～140 g 服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

（2）処置

必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

（1）症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に 15～140 g 服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

（2）処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

変更なし。

8.　適用上の注意

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg】

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【イーケプラ点滴静注 500 mg】

（1）本剤は点滴静脈内投与のみとすること。

（2）調製方法

1）本剤の 1 回投与量（500～1500 mg）を 100 mL の生理食塩液、乳酸リンゲル液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。

2）希釈後は、速やかに使用すること。

3）希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

変更なし。

9. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6 – 3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(2) 外国人成人てんかん患者 1208 例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で 13.3%、プラセボ群で 6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）198 例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で 37.6%、プラセボ群で 18.6%であった。

また、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）98 例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

変更なし。

参考文献

1） Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, Daniels T, Morris DL, D'Cruz O. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. Neurology. 2012;79(14):1482-9.

2） Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. Seizure. 2004; 13(3): 142-5.

3） Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. Epilepsy Res. 2010; 91(1): 101-5.

4） Bilo L, de leva MF, Meo R. Levetiracetam in clinical practice: efficacy and tolerability in epilepsy. Can J Neurol Sci. 2010; 37(3): 376-82.

5） Callenbach PM, Arts WF, ten Houten R, Auqustijn P, Gunning WB, Peeters EA, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. Eur J Paediatr Neurol. 2008; 12(4): 321-7.

6） Ng YT, Hastriter EV, Cardenas JF, Khoury EM, Chapman KE. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. J Child Neurol. 2010; 25(5): 551-5.

7） Bojinova V, Dimova P. Effectiveness and safety of levetiracetam in treatment of therapeutically resistant epilepsies in childhood. Poster session presented at: European Federation of Neurological Societies (EFNS); 2006 Sep 2-6; Glasgow, United Kingdom.

8） Federico RR, Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy. Poster session presented at: 6th European Paediatric Neurology Society, EPNS Congress; 2005 Sep 14-17; Göteborg, Sweden.

9） Garcia Penas JJ, Romero Andujar F, Ruiz-Falco ML, Gutierrez-Solana LG, Duat Rodriguez A, Amigo Bello MC. Efficacy of levetiracetam as add-on therapy in 125 children with epilepsy. Poster session presented at: 6th European Paediatric Neurology Society, EPNS Congress; 2005 Sep 14-17; Göteborg, Sweden.

10） Kkolou E, Flourentzou A, Malikkidou A, Stylianidou G, Papacostas S. Efficacy and tolerability of levetiracetam during one-year follow-up as add-on therapy in patients with treatment-resistant generalised epilepsy. J Neurol. 2007; 254(Suppl.3): III/50, Abs.O196.

11） Krauss GL, Abou-Khalil B, Sheth SG, Kelly J, Bergey GK, Lesser RP, et al. Efficacy of levetiracetam for treatment of drug-resistant generalized epilepsy. Epilepsia. 2001; 42(Suppl.7): 181, Abs. 2.250.

12） Martland T, Osman A, Huyton M. The effectiveness of levetiracetam in children with complex epilepsy. Epilepsia. 2002; 43(Suppl.8): 36-7, Abs.004.

13） Pelliccia A, Luchetti A, Miano S, Costa A, Parisi P. Levetiracetam add-on therapy in severe childhood refractory epilepsy. Poster session at: 27th International Epilepsy Congress (IEC); 2007 Jul 8-12; Singapore.

14） Reis J, Knake S, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Efficacy and tolerability of levetiracetam in the treatment of focal and generalized epilepsy. J Neurol. 2002; 249(Suppl.1): l/77, Abs.P281.

15） Trinka E, Unterrainer J, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Bauer G. One-year postmarketing experience with levetiracetam for treatment of drug-resistant epilepsy: a cross-sectional study. Poster session at: 56th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES); 2002 Dec 6-11; Seattle, United States.

16） Meo R, de Leva MF, Giudizioso G, Bilo L. Levetiracetam in clinical practice: evaluation of efficacy and tolerability in patients with different epilepsy syndromes. Epilepsia. 2008; 49(Suppl.7):102-3, Abs.1.234.

17） Yamazoe T, Fujimoto A, Enoki H, Yokota T, Yamamoto T. Clinical outcome of levetiracetam for epilepsy patients. Epilepsy Curr. 2012; 13 (Suppl.1): Abs.3.240.

18） Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. Seizure. 2007; 16(4): 345-50.

19） Krief P, Li Kan, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. J Child Neurol. 2008; 23(5): 582-4.

20） Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, Mahvelati F, Ghofrani M. Efficacy of levetiracetam in children with refractory epilepsy as an add-on trial. Epilepsy Res. 2010; 90(3):273-7.

21） Elberry AA, Felemban RK, Hareeri RH, Kurdi SM. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. Saudi Pharm J. 2012; 20(1): 81-4.

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN) に基づき医薬品一般的名称の届出を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、2003 年 1 月 16 日付医薬審第 0116001 号により通知された。

［JAN］

日本名：レベチラセタム

英　名： Levetiracetam

［化学名］

日本名：(2*S*)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブチルアミド

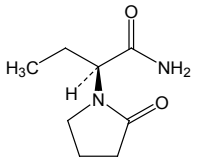
英　名：(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

1.9.2　国際一般名（INN）

本薬は、WHO Recommended International Nonproprietary Names［Recommended INN (1990), WHO Chronicle Vol.4 No.3］: Levetiracetam として収載されている。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	［日本名］(2*S*)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブチルアミド ［英　名］(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide （別名：レベチラセタム）及びその製剤
構造式	
効能・効果	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、イーケプラドライシロップ 50%】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 【イーケプラ点滴静注 500 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 　てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
用法・用量	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg】 **成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【イーケプラドライシロップ 50%】 **成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg（ドライシロップとして 6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【イーケプラ点滴静注 500 mg】 レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 　通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 　**成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 　**小児**：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 　**成人**：成人では 1 日最高投与量は 3000 mg を超えないこととし、増量は 2 週間以

上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児では 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

劇薬等の指定

原体：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。
製剤：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。
処方せん医薬品

市販名及び有効成分・分量

原体：　レベチラセタム
製剤：　イーケプラ錠 250 mg（1 錠中　レベチラセタム 250 mg 含有）
　　イーケプラ錠 500 mg（1 錠中　レベチラセタム 500 mg 含有）
　　イーケプラドライシロップ 50%（1 g 中　レベチラセタム 500 mg 含有）
　　イーケプラ点滴静注 500 mg［1 バイアル（5 mL）中　レベチラセタム 500 mg 含有］

毒性

急性

成熟動物

LD_{50} (mg/kg)	経口	静脈内
マウス	>5000	1319（♂）　1392（♀）
ラット	>5000	1460（♂）　1175（♀）
イヌ	>2400	>1200
サル	>2000	>200

幼若動物

LD_{50} (mg/kg)	経口
ラット	>2000
イヌ	>2400

亜急性

成熟動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	13 週	経口	200, 600, 1800	<200	200 mg/kg/日で、Na^+減少、腎臓の硝子滴沈着、再生尿細管。
イヌ	13 週	経口	133, 400, 1200	133	400 mg/kg/日で、筋力低下、振戦。

幼若動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	7 週	経口	450, 900, 1800	450（♂） 1800（♀）	900 mg/kg/日の雄に肝臓の相対重量の増加及び尿細管変性。
イヌ	4 週	経口	600, 1200, 1800	1800	いずれの投薬群においても影響は認められなかった。

慢性

成熟動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 年	経口	70, 350, 1800	<70	70 mg/kg/日で、流涎、肝臓の腫脹、腎重量増加、慢性進行性腎症。
イヌ	1 年	経口	75, 300, 1200	75	300 mg/kg/日で、流涎、嘔吐、不安定／硬直歩行。

副作用

＜経口剤における試験成績＞
［部分発作に対する単剤療法］
成人

副作用発現率；39/71＝54.9%　　臨床検査値異常発現率；3/71＝4.2%

副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
傾眠	21 (32.4%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)

	倦怠感 3 (4.2%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 (1.4%) 浮動性めまい 3 (4.2%)　好中球数減少 1 (1.4%) 易刺激性 2 (2.8%)　尿中ケトン体陽性 1 (1.4%) 感覚鈍麻 2 (2.8%) 等 **［部分発作に対する併用療法］** **成人** 副作用発現率；490/543＝90.2%　臨床検査値異常発現率；177/543＝32.6% 副作用の種類 例数 (%)　臨床検査値異常の種類 例数 (%) 鼻咽頭炎 288 (53.0%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 37 (6.8%) 傾眠 193 (35.5%)　体重減少 31 (5.7%) 頭痛 108 (19.9%)　好中球数減少 30 (5.5%) 浮動性めまい 95 (17.5%)　白血球数減少 21 (3.9%) 下痢 75 (13.8%)　体重増加 17 (3.1%) 便秘 59 (10.9%) 等　血中アルカリホスファターゼ増加 15 (2.8%) 等 **小児** 副作用発現率；43/73＝58.9%　臨床検査値異常発現率；1/73＝1.4% 副作用の種類 例数 (%)　臨床検査値異常の種類 例数 (%) 傾眠 31 (42.5%)　好中球数減少 1 (1.4%) びくびく感 3 (4.1%)　白血球数増加 1 (1.4%) 歩行障害 2 (2.7%) 易刺激性 2 (2.7%) 運動失調 2 (2.7%) 痙攣 2 (2.7%) 気分変化 2 (2.7%) 発疹 2 (2.7%) 等 **＜注射剤における試験成績＞** **［部分発作に対する併用療法］** **成人** 副作用発現率；3/16＝18.8%　臨床検査値異常発現率；0/16＝0% 副作用の種類 例数 (%)　臨床検査値異常の種類 例数 (%) 注射部位炎症 1 (6.3%)　該当なし 注射部位疼痛 1 (6.3%) 注射部位腫脹 1 (6.3%)
会社	ユーシービージャパン株式会社　原体：輸入、製剤：製造販売

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、イーケプラドライシロップ 50%】 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 【イーケプラ点滴静注 500 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	**＜経口剤における試験成績＞** **［部分発作に対する単剤療法］** **成人** 副作用発現率；39/71＝54.9%　臨床検査値異常発現率；3/71＝4.2% 副作用の種類 / 例数 (%) / 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 傾眠 21 (32.4%) / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 (1.4%) 倦怠感 3 (4.2%) / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 (1.4%) 浮動性めまい 3 (4.2%) / 好中球数減少 1 (1.4%) 易刺激性 2 (2.8%) / 尿中ケトン体陽性 1 (1.4%) 感覚鈍麻 2 (2.8%) 等 **［部分発作に対する併用療法］** **成人** 副作用発現率；490/543＝90.2%　臨床検査値異常発現率；177/543＝32.6% 副作用の種類 / 例数 (%) / 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 鼻咽頭炎 288 (53.0%) / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 37 (6.8%) 傾眠 193 (35.5%) / 体重減少 31 (5.7%) 頭痛 108 (19.9%) / 好中球数減少 30 (5.5%) 浮動性めまい 95 (17.5%) / 白血球数減少 21 (3.9%) 下痢 75 (13.8%) / 体重増加 17 (3.1%) 便秘 59 (10.9%) 等 / 血中アルカリホスファターゼ増加 15 (2.8%) 等 **小児** 副作用発現率；43/73＝58.9%　臨床検査値異常発現率；1/73＝1.4% 副作用の種類 / 例数 (%) / 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 傾眠 31 (42.5%) / 好中球数減少 1 (1.4%) びくびく感 3 (4.1%) / 白血球数増加 1 (1.4%)

	歩行障害　2 (2.7%) 易刺激性　2 (2.7%) 運動失調　2 (2.7%) 痙攣　2 (2.7%) 気分変化　2 (2.7%) 発疹　2 (2.7%) 等 ［強直間代発作に対する併用療法］ 成人 副作用発現率；46/218＝21.1%　臨床検査値異常発現率；20/218＝9.2% 副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%) 傾眠　10 (4.6%)　尿蛋白陽性　9 (4.1%) 上気道感染　4 (1.8%)　血小板数減少　5 (2.3%) 便秘　2 (0.9%)　好中球数減少　4 (1.8%)等 下痢　2 (0.9%) 頭痛　2 (0.9%) 易刺激性　2 (0.9%) 尿蛋白　2 (0.9%) 等 小児 副作用発現率；6/13＝46.2%　臨床検査値異常発現率；2/13＝15.4% 副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%) 傾眠　3 (23.1%)　心電図 QT 延長　2 (15.4%) 下痢　1 (7.7%) 運動緩慢　1 (7.7%) 頭痛　1 (7.7%) 攻撃性　1 (7.7%) ＜注射剤における試験成績＞ ［部分発作に対する併用療法］ 成人 副作用発現率；3/16＝18.8%　臨床検査値異常発現率；0/16＝0% 副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%) 注射部位炎症　1 (6.3%)　該当なし 注射部位疼痛　1 (6.3%) 注射部位腫脹　1 (6.3%)
会社	

（追加箇所に下線を付記）

1.12　添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.1	N01159試験	[redacted] 総括報告書（国内試験）［2010年10月 ～ 2014年5月］
5.3.5.1.2	N01057試験 RRCE05A3111 ［参考資料］	[redacted] 総括報告書（外国試験）［2001年9月 ～ 2005年6月］
5.3.5.1.3	N166試験 RRCE04F1404 ［参考資料］	[redacted] 総括報告書（外国試験）［2001年9月 ～ 2004年12月］

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.2.1	N01363試験	[redacted] 総括報告書（国内試験）［2011年2月 ～ 2013年6月］
5.3.5.2.2	N01361試験 Interium	[redacted] 中間報告書（国内試験）［2011年6月 ～ 2014年6月（データカットオフ）］
5.3.5.2.3	N167試験 RRCE08H1201 RXCE05J2303 ［参考資料］	[redacted] 総括報告書（外国試験）［2001年11月 ～ 2007年7月］

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.4.1	—	強直間代発作に係る承認申請のための再解析 【社内資料】

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	e12120034	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Levetiracetam From 01-Dec-2011 to 30-Nov-2012 **【社内資料】**
5.3.6.2	e13030088	Periodic Safety Update Report LEVETIRACETAM Period Covered: From 01 Dec 2012 to 30 Nov 2013 【社内資料】
5.3.6.3	pxl-e14060002	Periodic Safety Update Report LEVETIRACETAM Period Covered: From 01 Dec 2013 to 31 May 2014 【社内資料】

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・研究者
5.3.7.1	症例一覧表:N01159試験、N01363試験、N01361試験 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表:N01159試験、N01363試験、N01361試験 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表:N01159試験、N01363試験、N01361試験 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表:N01159試験、N01363試験、N01361試験 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
1.5、1.8、2.2、2.5、2.7で引用した文献及び資料	
5.4.1	National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 137. 2012.
5.4.2	藤原建樹. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010;28(1):48-65.
5.4.3	厚生労働省. 第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料4-3 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価. Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12i.pdf
5.4.4	厚生労働省. 平成22年5月21日医政研発0521第1号・薬食審査発0521第1号未承認薬・適応外薬の開発の要請について
5.4.5	Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, Daniels T, Morris DL, D'Cruz O. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. Neurology. 2012;79(14):1482-9.
5.4.6	Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. Seizure. 2004; 13(3): 142-5.
5.4.7	Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. Epilepsy Res. 2010; 91(1): 101-5.
5.4.8	Bilo L, de leva MF, Meo R. Levetiracetam in clinical practice: efficacy and tolerability in epilepsy. Can J Neurol Sci. 2010; 37(3): 376-82.
5.4.9	Callenbach PM, Arts WF, ten Houten R, Auqustijn P, Gunning WB, Peeters EA, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. Eur J Paediatr Neurol. 2008; 12(4): 321-7.
5.4.10	Ng YT, Hastriter EV, Cardenas JF, Khoury EM, Chapman KE. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. J Child Neurol. 2010; 25(5): 551-5.
5.4.11	Bojinova V, Dimova P. Effectiveness and safety of levetiracetam in treatment of therapeutically resistant epilepsies in childhood. Poster session presented at: European Federation of Neurological Societies (EFNS); 2006 Sep 2-6; Glasgow, United Kingdom.
5.4.12	Federico RR, Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy. Poster session presented at: 6th European Paediatric Neurology Society, EPNS Congress; 2005 Sep 14-17; Göteborg, Sweden.
5.4.13	Garcia Penas JJ, Romero Andujar F, Ruiz-Falco ML, Gutierrez-Solana LG, Duat Rodriguez A, Amigo Bello MC. Efficacy of levetiracetam as add-on therapy in 125 children with epilepsy. Poster session presented at: 6th European Paediatric Neurology Society, EPNS Congress; 2005 Sep 14-17; Göteborg, Sweden.
5.4.14	Kkolou E, Flourentzou A, Malikkidou A, Stylianidou G, Papacostas S. Efficacy and tolerability of levetiracetam during one-year follow-up as add-on therapy in patients with treatment-resistant generalised epilepsy. J Neurol. 2007; 254(Suppl.3): III/50, Abs.O196.
5.4.15	Krauss GL, Abou-Khalil B, Sheth SG, Kelly J, Bergey GK, Lesser RP, et al. Efficacy of levetiracetam for treatment of drug-resistant generalized epilepsy. Epilepsia. 2001; 42(Suppl.7): 181, Abs. 2.250.

5.4.16	Martland T, Osman A, Huyton M. The effectiveness of levetiracetam in children with complex epilepsy. Epilepsia. 2002; 43(Suppl.8): 36-7, Abs.004.
5.4.17	Pelliccia A, Luchetti A, Miano S, Costa A, Parisi P. Levetiracetam add-on therapy in severe childhood refractory epilepsy. Poster session at: 27th International Epilepsy Congress (IEC); 2007 Jul 8-12; Singapore.
5.4.18	Reis J, Knake S, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Efficacy and tolerability of levetiracetam in the treatment of focal and generalized epilepsy. J Neurol. 2002; 249(Suppl.1): l/77, Abs.P281.
5.4.19	Trinka E, Unterrainer J, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Bauer G. One-year postmarketing experience with levetiracetam for treatment of drug-resistant epilepsy: a cross-sectional study. Poster session at: 56th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES); 2002 Dec 6-11; Seattle, United States.
5.4.20	Meo R, de Leva MF, Giudizioso G, Bilo L. Levetiracetam in clinical practice: evaluation of efficacy and tolerability in patients with different epilepsy syndromes. Epilepsia. 2008; 49(Suppl.7):102-3, Abs.1.234.
5.4.21	Yamazoe T, Fujimoto A, Enoki H, Yokota T, Yamamoto T. Clinical outcome of levetiracetam for epilepsy patients. Epilepsy Curr. 2012; 13 (Suppl.1): Abs.3.240.
5.4.22	Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. Seizure. 2007; 16(4): 345-50.
5.4.23	Krief P, Li Kan, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. J Child Neurol. 2008; 23(5): 582-4.
5.4.24	Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, Mahvelati F, Ghofrani M. Efficacy of levetiracetam in children with refractory epilepsy as an add-on trial. Epilepsy Res. 2010; 90(3):273-7.
5.4.25	Elberry AA, Felemban RK, Hareeri RH, Kurdi SM. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. Saudi Pharm J. 2012; 20(1): 81-4.
5.4.26	鈴木二郎. てんかん. てんかん学用語事典. 東京:日本てんかん学会; 2006. p. 55-6.
5.4.27	厚生労働省大臣官房統計情報部編. 第63 表 総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別. 平成 23年患者調査上巻; 2011. p. 644-85.
5.4.28	日本てんかん学会てんかん実態調査検討委員会. 日本におけるてんかんの実態 日本のてんかん患者数の推定. てんかん研究. 2010;27(3):408-11.
5.4.29	日本てんかん学会分類委員会.「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」訳. てんかん研究. 1995;13(1):94.
5.4.30	日本てんかん学会分類委員会.「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類（1989）」訳. てんかん研究. 1995;13(1):95.
5.4.31	岡鍥次. てんかんの分類とてんかん発作の分類. てんかん学用語事典. 東京: 日本てんかん学会; 2006. p. 34-5.
5.4.32	Zifkin BG, Dravet C. Generalized tonic-clonic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2008. p. 553-62.

5.4.33	栗屋豊. てんかんに伴う社会的問題［I］養育・教育. 鈴木二郎, 山内俊雄編. 臨床精神医学講座第9巻てんかん. 東京: 中山書店; 1998. p. 500-9.
5.4.34	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34(3):453-68.
5.4.35	てんかん治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. てんかん治療ガイドライン 2002.
5.4.36	兼本浩祐. てんかん4大類型の予後と治療. てんかん学ハンドブック第2版. 東京: 医学書院; 2007. p. 5-10.
5.4.37	井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005;23(3):249-53.
5.4.38	社内資料：一部変更承認申請資料［部分発作に対する単剤療法］CTD 1.13.3-02（2014年4月24日付初回照会事項に対する追加回答書）別添7-2の表7.1-1.
5.4.39	社内資料：[redacted]
5.4.40	社内資料：[redacted]
5.4.41	社内資料：[redacted]
5.4.42	社内資料：[redacted]
臨床試験に関する公表論文	
5.4.43	Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology. 2007;69(18):1751-60.
5.4.44	Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology. 2008;70(8):607-16.
5.4.45	Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. Epilepsia. 2012;53(1):111-9.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.S	DRUG SUBSTANCE
3.2.P	DRUG PRODUCT
3.2.A	APPENDICIES
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書